

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA,
OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

*Desarrollo de un dispositivo portátil basado en un nuevo
concepto de tratamiento y gestión de las excretas
radiactivas procedentes de pacientes sometidos a
terapia metabólica con yodo 131*



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

José Antonio Ruiz Guijarro

Directores: Dr. F. Sendra Portero, Dra. M. Feijóo Cuaresma

Málaga 2015



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: José Antonio Ruiz Guijarro

 <http://orcid.org/0000-0001-8875-4015>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Don Francisco Sendra Portero, Doctor en Medicina, Profesor Titular y Director del Departamento Radiología y Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, y

Doña Mónica Feijóo Cuaresma, Doctora en Ciencias Biológicas e Investigadora Postdoctoral y responsable del Departamento de Preclínica de la Unidad de Imagen Molecular del Centro de Investigaciones Médico Sanitarias de Málaga,

CERTIFICAN

Que Don José Antonio Ruiz Guijarro, Licenciado en Físicas por la Universidad Autónoma de Madrid, ha realizado bajo su dirección el trabajo recogido en la presente memoria titulada “Desarrollo de un dispositivo portátil basado en un nuevo concepto de tratamiento y gestión de las excretas radiactivas procedentes de pacientes sometidos a terapia metabólica con yodo 131” para la obtención del Título de Doctor en Medicina.

Revisado el trabajo, se considera que la presente memoria reúne todos los requisitos necesarios para ser sometida a juicio de la comisión correspondiente.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma la presente en Málaga, a 9 de noviembre de 2015.

Fdo. Francisco Sendra Portero

Fdo. Mónica Feijóo Cuaresma



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Don Francisco Sendra Portero, Director del Departamento de Radiología y Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga,

INFORMA

Que Don José Antonio Ruiz Guijarro ha realizado en los laboratorios de este departamento el trabajo experimental que ha permitido la elaboración de la presente Memoria de Tesis Doctoral.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo la presente en Málaga, a 9 de noviembre de 2015.

Fdo. Francisco Sendra Portero.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Quiero agradecer a mis directores de tesis, Dr. Francisco Sendra Portero y a la Dra. Mónica Feijóo Cuaresma la oportunidad de realizar este trabajo junto a ellos, por su disposición, entusiasmo y motivación constante.

A los responsables de los Servicios de Medicina Nuclear y Radiofísica de la Clínica Ruber Internacional, Dr. J. Boan y J. Gutiérrez. Igualmente a los responsables de Radiofarmacia y Protección Radiológica del hospital La Paz de Madrid, Dra. B. Martínez de Miguel y Dr. R. Plaza junto a la Supervisora de enfermería y residentes. A la Dra. C. Lancha del Hospital Modelo de Coruña. A la dirección y personal del Servicio de Radiofísica del Hospital Regional Carlos Haya de Málaga por su reiterada disponibilidad y ayuda desinteresada para facilitar las muestras de los pacientes con las que hemos podido dar la forma definitiva a este trabajo.

Al personal del Servicio de Instalación Radiactiva de los Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Málaga por la consistencia técnica que ha proporcionado a este trabajo con su amplia experiencia y conocimientos en espectrometría gamma sin cuya aportación este trabajo no hubiera tenido el mismo valor.

A todos aquellos y en su nombre a D. Pedro González Santos, que me dieron la oportunidad de formar parte de un proyecto fascinante y único en la Unidad de Imagen Molecular del CIMES, que aun hoy mantiene para mi, con más intensidad si cabe, todo el interés profesional y satisfacción personal que ahora hace diez años, condicionó mi decisión de apostar incondicionalmente por él. A mi familia por apoyar esa decisión y ser los principales damnificados de mi irracional dedicación a él.

Al equipo que forma o ha formado parte de la Unidad porque su profesionalidad, compromiso y calidad personal hacen de un lugar de trabajo duro y hostil, el más cálido de los hogares. Al Dr. Francisco S. García Arguello por la aportación al trabajo de su visión metódica y preclara de la

química y otras tantas disciplinas. A Angel Cabello por su confianza e ilusión por este trabajo.

A mis padres por trasmitirme los valores que han guiado mis decisiones y actitud en la vida. A mi madre por enseñarme a reconocer el valor del tiempo y a no ceder a la pereza y el conformismo.

A María y Celia porque una buena parte del tiempo del que he dispuesto era suyo.

Y a Mónica porque sin su constancia y ayuda hubiera sido imposible encajar semejante trabajo en una vida como la mía.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Agradecimientos	9
Índice	13
Abreviaturas	19
Introducción	25
1. La Radiactividad	25
2. Radiaciones Ionizantes	33
2.1 Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes.....	35
2.1.1 Efectos Deterministas.....	35
2.1.2 Efectos Estocásticos.....	36
2.2 Fuentes Naturales y Artificiales de Radiaciones Ionizantes.....	37
2.2.1 Radiación natural.....	37
2.2.2 Radiación artificial.....	38
2.3 Radiaciones Ionizantes y Medicina.....	40
3. Medicina Nuclear	41
4. El yodo y la glándula tiroides	46
4.1 Modelo biocinético para el yodo.....	48
4.2 Función y control tiroideo.....	50
5. Terapia metabólica con yodo 131	52
5.1 Yodo 131 con fines diagnósticos.....	57
5.2 Yodo 131 con fines terapéuticos.....	58
5.2.1 Cáncer de tiroides.....	59
5.2.2 Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides.....	65
5.2.3 Hipertiroidismo.....	68
6. Radioprotección	70
7. Gestión de residuos radiactivos	78
7.1 Actual sistema de eliminación de excretas radiactivas.....	78
8. Composición de la orina	80
8.1 Formación de la orina.....	80
9. Extracción en fase sólida (SPE)	82
9.1 Protocolo de la técnica SPE.....	84
9.2 Tipos de retención en la extracción por fase sólida.....	86
9.2.1 Intercambio iónico.....	86

9.2.2 Interacciones polares.....	93
9.2.3 Interacciones apolares.....	95
9.3 Filtración de partículas procedentes de muestras biológicas.....	96
Resumen y justificación	101
Objetivos.....	111
Materiales y Métodos.....	115
1. Muestras de pacientes.....	115
2. Medida de la actividad atrapada en los diferentes materiales de retención.....	116
3. Cartuchos de extracción en fase sólida.....	118
4. Materiales de retención de sedimentos de las excretas. Prefiltros.....	121
5. Medidas de actividad mediante sistema de espectrometría gamma....	122
5.1 Descripción del espectrómetro gamma multicanal.....	124
5.2 Calibración del sistema de espectrometría para la determinación de ^{131}I	128
5.2.1 Calibrado en energías.....	128
5.2.2 Calibrado en eficiencias.....	130
5.3 Localización de picos.....	135
5.4 Cálculo del área.....	135
5.5 Identificación de isótopos.....	137
5.6 Cálculo de actividad.....	137
5.7 Cálculo de incertidumbres.....	138
5.8 Cálculo del límite de detección.....	141
6. Cromatografía en capa fina (radioTLC).....	142
7. Análisis estadístico de los datos.....	142
Resultados.....	145
1. Eficiencia para la retención selectiva del ^{131}I procedente de las orinas de los pacientes en diferentes materiales de retención sometidos a distintos procesos de acondicionamiento.....	145
2. Comportamiento de los diferentes materiales de retención de ^{131}I a la repetición de sucesivos ciclos de extracción-secado de orina	149

3. Eficiencia del cartucho 4CR y el sorbente IC-Ag para la retención del ^{131}I medido en un activímetro con bajo fondo.....	152
4. Valoración del fenómeno de arrastre del ^{131}I retenido en el material sorbente tras el paso de agua de lavado.....	153
5. Determinación de la eficiencia de retención del ^{131}I de las excretas radiactivas por cada una de las capas de material que conforman el cartucho 4CR.....	154
6. Determinación de posibles especies químicas unidas a ^{131}I presentes en las excretas de pacientes tratados.....	156
7. Determinación precisa de la eficiencia de los materiales de retención en unidades de Bq/l mediante espectrometría gamma con un detector de germanio.....	157
8. Primera prueba con un prototipo.....	161
9. Determinación de la influencia de la velocidad de paso de la muestra por el cartucho de extracción sobre la capacidad de retención de los sorbentes.....	164
10. Colmatación de los materiales de retención del ^{131}I debido a los sedimentos y otros compuestos presentes en las orina.....	165
Discusión.....	171
1. Ámbito de aplicación.....	171
2. Estado del arte en los sistemas de gestión de residuos para ^{131}I ...	178
3. Punto de partida del trabajo	181
4. Elección de los elementos sorbentes del cartucho	186
5. Ventajas del nuevo sistema	189
6. Descripción del dispositivo portátil basado en un nuevo concepto de tratamiento y gestión de las excretas radiactivas procedentes de pacientes sometidos a terapia metabólica con ^{131}I	190
Conclusiones.....	197
Bibliografía.....	201



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ABREVIATURAS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

¹⁴**C**: carbono 14

⁶⁷**Ga**: galio 67

¹³⁰**I**: yodo 130

¹³¹**I**: yodo radiactivo 131, radioyodo

⁴⁰**K**: potasio 40

¹⁷⁷**Lu**: lutecio 177

^{99m}**Tc**: tecnecio 99 metaestable

²³⁵**U**: uranio 235

¹³¹**Xe**: xenón 131

⁹⁰**Y**: itrio 90

μCi: microcurio

μg: microgramos

ALARA: *As Low As Reasonably Achievable*; Tan bajo como sea razonablemente posible

ACS: *American Cancer Society*; Sociedad Americana contra el Cáncer

ADN: ácido desoxirribonucleico

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; Comité Americano sobre el Cáncer

ATA: *American Thyroid Association*; Asociación Americana de la Tiroides

ATS: fármacos antitiroideos de síntesis

BTD: bocio tóxico difuso

CDT: cáncer diferenciado de tiroides

cm: centímetro

CSN: Consejo de Seguridad Nuclear

d: días

E: dosis efectiva

EG: enfermedad de Graves

ETA: *European Thyroid Association*; Asociación Europea de la Tiroides

etc.: etcétera

EURATOM: *European Atomic Energy Community*; Comunidad Europea de Energía Atómica

GC: *Gas Chromatography*; Cromatografía de gases

Gy: gray

GBq: gigabecquerelio

h: hora

HERCA: *Heads of European Radiological Protection Competen Authorities;*
Autoridades competentes responsables de la protección radiológica europea

HPLC: *High Performance Liquid Chromatography;* Cromatografía líquida de alta resolución

HT, R: dosis equivalente

I: yodo

IAEA: *International Atomic Energy Agency;* Agencia Internacional de Energía Atómica

ICPR: *International Commission on Radiological Protection;* Comisión Internacional de Protección Radiológica

keV: kilo electronvoltios

LIA: Límite de Incorporación Anual

m: metro

MBq: megabecquerelio

MeV: megaelectronvoltio

MIBG: metayodobenzilguanidina

MIT: *Massachusetts Institute of Technology;* Instituto tecnológico de Massachusetts

mCi: millicurios

ml/min: mililitros por minuto

mSv: millisievert

mCi: microcurios

Na: sodio

Nal: yoduro sódico

NRC: *Nuclear Regulatory Comission;* Comisión Reguladora Nuclear de Estados Unidos

Partícula α : Partícula alfa

Partícula β : Partícula beta

PBI: *Protein bound iodine*; proteína transportadora de compuestos yodados

PET: *Positron Emission Tomography*; Tomografía por Emisión de Positrones

Rayos γ : Rayos gamma

RCT: rastreo corporal total

RD: Real Decreto

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SEER: *Surveillance, Epidemiology and Ends Results Program*; Programa de supervivencia, epidemiología y resultados finales

SEFM: Sociedad Española de Física Médica

SEMNUM: Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SEPR: Sociedad Española de Protección Radiológica

SI: Sistema Internacional

simportador Na/I: simportador sodio/yodo

SPE: *solid phase extraction*; Extracción en fase sólida

Sv : sievert

T₃: triyodotironina

T₄: tiroxina

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TBG: globulina fijadora de tiroxina

Tg: Tiroglobulina

TRH: *Thyrotropin-releasing hormone*; Hormona liberadora de tirotropina

TSH: *Thyroid stimulating hormone*; Hormona estimuladora de la tiroides o tirotropina

UNSCEAR: *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*; Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas

y col.: y colaboradores



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. LA RADIATIVIDAD

Casualidades del destino, el mismo día de diciembre de 1895, se presentaban simultáneamente a la sociedad, dos técnicas de imagen que revolucionarían el mundo como pocos descubrimientos lo han hecho en el pasado. Mientras en París los hermanos Lumière organizaban su primera sesión cinematográfica, Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) hacía lo propio ante la Sociedad Física y Médica de Wurzburg y presentaba sus primeros resultados sobre “una nueva clase de rayos” capaces de ver en el interior de los cuerpos y que con el tiempo pasarían a denominarse rayos X.

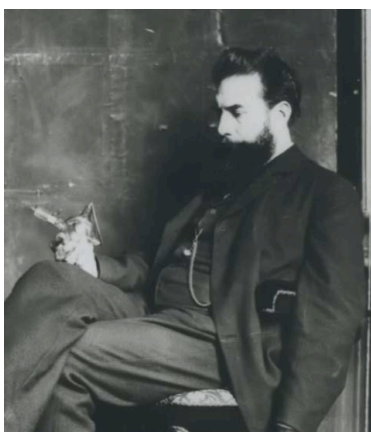


Figura 1: Fotografía de Wilhelm C. Röntgen (Sánchez Ron JM, 1998).

Más allá de la importancia concreta de aquellos descubrimientos, lo que resulta verdaderamente trascendente visto un siglo después, son sus consecuencias sociales y científicas. Con total seguridad, el mundo como hoy lo conocemos sería distinto sin los acontecimientos que se sucedieron y los personajes que coincidieron entre el final del siglo XIX y las primeras décadas del XX.

El descubrimiento de la Radiactividad por parte de Henri Becquerel (1852-1908) solo cuatro meses después del descubrimiento de Röntgen, desencadenó una serie de líneas de trabajo que mantuvieron en íntimo contacto profesional a un grupo de científicos sin igual en la historia, y cuyo trabajo terminó por desentrañar los secretos y naturaleza de la materia.

Muchos de ellos se dejaron literalmente la vida por su dedicación al conocimiento de los secretos que se escondían en la radiactividad (Marie e Irene Curie, Enrico Fermi, Joliot, etc.). Buena parte de ellos refirieron sentimientos enfrentados cuando fueron conscientes de las consecuencias de la nota publicada en marzo de 1939 en *Nature*, en la que Halban, Joliot y Kowarski confirmaban que la ruptura de los núcleos de uranio venía acompañada entre otros, por la emisión de nuevos neutrones capaces de generar nuevas rupturas y por tanto reacciones en cadena generadora de una energía de proporciones desconocidas hasta entonces. A F. Joliot, yerno de Marie y Pierre Curie, seguro que le vendría a la cabeza parte del visionario discurso que su suegro pronunció en Estocolmo en 1906 (con tres años de retraso) por la concesión del Nobel de Física en 1903,

“Se pueden imaginar que en manos criminales el Radio pueda hacerse muy peligroso y en este punto nos podemos preguntar si la humanidad extrae ventajas conociendo los secretos de la naturaleza, si está madura para beneficiarse o si este conocimiento no le resultará perjudicial Yo soy de los que piensan con Nobel que la humanidad extraerá más bien que mal de los nuevos descubrimientos...”

El fenómeno radiactivo fue la ventana al microcosmos atómico y de las leyes que en él se imponen. Encontrar el sentido a las normas que gobernaban ese nuevo mundo supuso superar las limitaciones de la Mecánica Clásica fuera de nuestro “clásico” mundo y dar paso a una nueva etapa en la Física en la que se abrió paso la Cuántica y la Relatividad. La Radiactividad fue la hebra que deshizo la madeja en la que se escondían los secretos de la materia.

Tal fue el impacto de los que la noticia de su descubrimiento y de las cosas que se podían hacer con ellos, se extendió a una velocidad inusual por todo el mundo. Se instalaron miles de equipos para las más variadas aplicaciones de entretenimiento del público entre las que destacaron las

atracciones en las barracas de feria o los espectáculos esotéricos. Como en tantos otros casos, no se tardó demasiado en reconocer sus ventajas aplicadas a la medicina y en 1898 Antoine Béclère instaló el primer aparato de radioscopia en un hospital en el que todavía faltaban varios años para disponer de electricidad.

Los rayos X y el uso de los antibióticos salvaron miles de vidas combatiendo la tuberculosis, que se había convertido en una plaga en Europa y durante la Primera Guerra Mundial, jugando un papel fundamental en los hospitales de campaña instalados sobre camiones. Al frente de estos peculiares vehículos (incluso llegó a darles nombre) Marie Sklodowska-Curie (1867-1934), un personaje irrepetible centro indiscutible de la revolución provocada por el descubrimiento de la Radiactividad y matriarca de una saga familiar para la historia. Albert Einstein (1879-1955) se refirió a ella durante un discurso en Nueva York, al poco de su muerte, de la siguiente manera,

“Su grandeza humana me admiró cada vez más. Su fuerza, la pureza de su voluntad, su austeridad para consigo misma, su objetividad, su juicio incorruptible... todas estas cualidades eran de un carácter tal que pocas veces se hallan en un mismo individuo”.

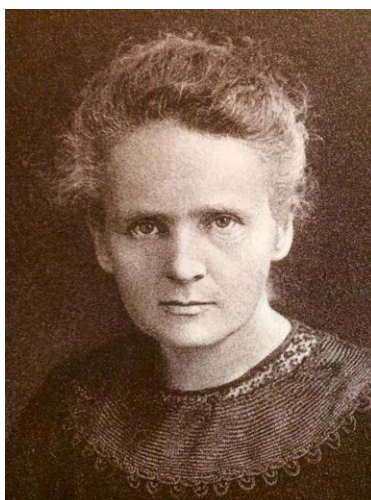


Figura 2: Fotografía de Marie S. Curie (Sánchez Ron JM, 1998).

El descubrimiento de la Radiactividad no tuvo ni de lejos la repercusión social que provocaron los rayos X pero desencadenó una tormenta a nivel científico en la que participaron por diversos caminos las mentes más privilegiadas de la época a partir de los trabajos presentados por Pierre y Marie Curie (Sánchez Ron JM, 1998). El fenómeno radiactivo resultaba sorprendente por la incapacidad de la Ciencia para reconocer la fuente de energía de la que estos elementos se servían para producir sus emisiones o su inagotable calor. El marco teórico disponible en la época no sería capaz de darle una explicación razonable hasta el desarrollo de la mecánica cuántica.

Los Curie reconocieron en otros elementos las características “hiperfosforescentes” que décadas antes se habían descrito en el uranio. Resultado de ello es el descubrimiento del polonio en julio de 1898 y el radio varios meses después. El descubrimiento del radio se considera un hito en la Historia.

La intensidad de emisión mostrada por este nuevo elemento (150 veces más activo que el uranio) parece que fue el origen del término “radioactivo” por mostrarse como el prototipo ideal de elemento con este tipo de comportamiento y se define a partir de ese momento “radiactividad” como la propiedad de la materia que se manifiesta en estas sustancias. Desde ese momento se sucedió el descubrimiento de nuevos elementos que ayudaron a configurar la tabla periódica como Dimitri I. Mendeleiev (1834-1907) la concibió. Varios de esos elementos habían sido predichos por él muchos años antes. Mendeleiev presenta en 1869 una nueva clasificación de los elementos simples convencido de que las propiedades de éstos son función periódica de sus pesos atómicos. Esta idea la había planteado en 1815 William Prout (1785-1850) convencido de que el peso atómico de los cuerpos simples era múltiplos del peso atómico del hidrógeno. Otros elementos no parecían tener su hueco en la tabla periódica de Mendeleiev como era el caso de un gas cuya resistencia a la combinación era tan

intensa que fue bautizado con la palabra griega que define la pereza, argón. Pero fueron los elementos artificiales, los que además de completar las vacantes en la tabla periódica, permitieron una nueva revolución de la que se llegó a hablar como “nueva alquimia”. Transmutaciones nucleares provocaban la creación de unos elementos a partir de otros. El primer elemento artificial creado a partir de tecnología, concretamente del ciclotrón de Ernest Lawrence (1901-1958), fue bautizado como “tecnecio” para dar testimonio del descubrimiento en 1939 de un elemento desconocido hasta entonces en la Tierra y ocupó su puesto en el número 43 de la tabla periódica. El origen de esta línea de investigación, que no era otra cosa que la evolución natural de los trabajos iniciados por sus padres, alcanza su gloria científica en 1934 con el descubrimiento de la radiactividad artificial por Irène Curie y su esposo Frédéric Joliot. Meses después de la publicación y a causa de la exposición continuada a la radiactividad, moriría su madre Marie, que si bien fue consciente del valor del hallazgo realizado por su hija, no podría ver el correspondiente reconocimiento cuando fue galardonada con el Premio Nobel de Química en 1935 por la “síntesis de nuevos elementos”, que así fue como se refirió la Academia a la radiactividad artificial. Recordar que ella misma había recibido este mismo galardón en los años 1903 y 1911 haciendo de su apellido el más famoso de la Ciencia moderna (Curie P, 1906).

El interés científico que despertaba la radiactividad artificial frente a la versión “natural” que ofrecían las sustancias radiactivas como el polonio o el radio, radicaba en que mientras en estas últimas el proceso de transmutación era espontáneo y reproducible con la aparición de un elemento final esperado de antemano, la radiactividad artificial formaba parte de un proceso en el que el elemento obtenido era distinto en función de las condiciones y del tipo de radiación empleada sobre el elemento que actuaba de blanco. Las primeras pruebas de transmutaciones artificiales las consiguen produciendo un elemento emisor de positrones (^{13}N) tras irradiar una lámina de boro con partículas alfa.

A partir de ese momento sus experimentos comenzaron a reproducirse por otros muchos colegas usando distintas partículas (protones, deuterones, neutrones, etc.). Es especialmente interesante la aportación de Enrico Fermi (1901-1954) que además de encontrar la evidencia del neutrino que desesperó a Pauli (1900-1958) en sus estudios sobre la radiación beta, empleó neutrones para bombardear todo elemento que caía en sus manos. La capacidad de penetración de los neutrones, debido a su ausencia de carga, les permitía eludir la interacción electrostática y pronto se reconocieron como un eficaz medio de producir desintegraciones nucleares. La larga lista de elementos radiados por Fermi quedó a las puertas del que fue otro de los grandes descubrimientos de la historia y probablemente le hubiera reportado su segundo premio Nobel, la fisión del uranio que describirían Otto Hahn (1879-1968) y Fritz Strassmann (1902-1980) en 1939 mientras Fermi pronunciaba su discurso por el galardón del Nobel en Estocolmo. El alcance del descubrimiento sobrepasó rápidamente el entorno científico para marcar, como nunca había ocurrido hasta ese momento, el ámbito militar, político, social e industrial de la época.

Paralelamente al trabajo de estos irrepetibles personajes, sus descubrimientos tenían una repercusión directa en el entorno médico y sanitario. A las evidentes bondades de los rayos X, se unían los efectos beneficiosos de las radiaciones para ciertas afecciones. Hasta 1904 no se hace patente el interés de usar el radio para aplicaciones médicas, especialmente las relacionadas con las afecciones y tumores cutáneos. Las sales de radio son el producto de moda y se emplea en cremas, dentífricos o jabones para conseguir una piel perfecta y libre de defectos. Por suerte la obtención y purificación del radio era complicada y requería de la extracción de enormes cantidades de material en bruto. Su coste en aquellos momentos, era dos mil veces el precio del oro.

Pero el uso de las radiaciones ionizantes tanto en el entorno médico como en el científico tenía un alto coste que tardaría décadas en pasar su

factura. Los terribles efectos de los rayos X sobre el colectivo de radiólogos tardaron tiempo en relacionarse con los efectos tardíos de la radiactividad, que unido a las consecuencias sobre la población provocadas por las bombas nucleares arrojadas sobre Hiroshima y Nagasaki en 1945, desencadenó un drástico cambio de opinión en la sociedad sobre aquella Radiactividad que décadas atrás había representado lo mejor de la Ciencia. De todo lo acontecido desde el descubrimiento de Röntgen, se puso de manifiesto, más de cuatro décadas después, que la aportación de la Radiactividad a la sociedad en su conjunto no puede entenderse sin el conocimiento de sus efectos y el establecimiento de unas normas que definan un marco seguro donde emplearlas. Consecuencia de esta postura surge una nueva ciencia, la Radiobiología y una serie de organismos internacionales que se encargarán de establecer sus recomendaciones de uso.

No es hasta 1901 cuando Pierre Curie y Becquerel, trabajando sobre resultados de Giesel y Walkoff, publican “La acción fisiológica de los rayos del radio” en el que señalan como los efectos de estos rayos actúan enérgicamente sobre la piel. También hacen mención a como este efecto se correlaciona muy razonablemente con los efectos de los rayos de Röntgen. Igualmente Marie Curie reporta en una nota durante sus trabajos con Becquerel y durante la manipulación de radio concentrado como las manos tienden a perder la piel y en aquellos dedos que han sostenido tubos de ensayo la piel se ha vuelto dura y dolorosa. A pesar de ello en ese momento no son conscientes de los terribles efectos de las radiaciones a largo plazo. Este documento también marca el inicio de una etapa en la que el radio tiene un uso prioritario en el terreno médico y técnicas como la Curiterapia se extiende a los hospitales. La aparición de la Medicina Nuclear, primeramente como técnica terapéutica mediante la administración de ^{131}I a los pacientes con hipertiroidismo, tardaría bastantes años más en implantarse en los hospitales, concretamente hasta el comienzo de los años 40.

Como ya se ha dicho, los peores efectos de las radiaciones se pusieron de manifiesto primeramente entre los radiólogos del momento cuya exposición sin control a los equipos de radioscopia acabó con una legión de miles de mártires que perdieron, en el mejor de los casos, sus extremidades. De esta forma surge la necesidad de establecer normas de protección radiológica y límites de dosis para los profesionales y en 1928 un grupo de reconocidos radiólogos europeos se reúnen en Estocolmo por primera vez con este objetivo creando una comisión internacional contra los rayos X y el radio.

El efecto de las radiaciones ionizantes y especialmente los relacionados con el uso del radio, alcanza también a la población que durante muchos años ha visto en este elemento una enorme cantidad de virtudes y aplicaciones diversas. Uno de los sucesos que desencadenó la atención sobre los efectos tóxicos del radio fue descubierto en 1930 por un dentista de Nueva York que observó una anormal incidencia de cáncer de mandíbula entre un colectivo de jóvenes cuyo único vínculo era el de pintar con sales de radio las esferas luminosas de los relojes con pinceles que afilaban con sus labios. En 1954 se establece el primer límite de dosis para miembros del público y se introducen términos como el límite de incorporación para sustancias radiactivas en el organismo.

En el terreno de la Protección Radiológica cabe destacar los trabajos en 1920 del sueco Rolf Sievert (1896-1966), cuyos resultados y control de las exposiciones en el terreno del diagnóstico y del tratamiento, fueron posibles en buena parte al desarrollo en 1928 del contador diseñado por Geiger. La trasposición de las normas de seguridad en el uso de las radiaciones ionizantes en el ámbito sanitario tiene su impulso definitivo en 1942 de la mano de Robert Stone, responsable de la Protección sanitaria de más de cien mil personas relacionadas con el proyecto Manhattan que culminaría con la primera prueba nuclear en Nuevo México en 1944. Stone introduce también un nuevo criterio de comportamiento ante las radiaciones

ionizantes y cuya finalidad es la de mantener las dosis de los trabajadores lo más bajas posible por debajo de los límites establecidos (posteriormente denominado como criterio ALARA). Como se desconoce el efecto de las radiaciones a bajas dosis, lidera también una serie de trabajos que acabaron por integrarse en una nueva ciencia, la Radiobiología.

La repercusión internacional desencadenada por las bombas nucleares sobre Japón y sus devastadores efectos sobre la población afectada, creó un ambiente de prudencia generalizado frente a las radiaciones que se vio reflejado con la creación de un Comité Científico internacional de la mano de las Naciones Unidas, UNSCEAR. De forma paralela, el Comité Internacional para los efectos de las Radiaciones y el Radio se renombra como el actual ICRP (International Commission on Radiological Protection). ICRP es una asociación científica independiente formada por profesionales cuya misión es la de fomentar el progreso de la Protección Radiológica para el beneficio de la población.

2. RADIACIONES IONIZANTES

Se denominan radiaciones ionizantes a las partículas y emisiones electromagnéticas (electrones, neutrones, protones, partículas alfa, fotones) que tienen la propiedad de penetrar en la materia y producir un efecto ionizante en los átomos que la forman.

Las radiaciones ionizantes constituidas por partículas cargadas (electrones, protones, partículas α) se denominan radiaciones directamente ionizantes ya que su efecto en el medio está producida por la propia partícula. La radiación electromagnética (fotones) y la generada por partículas sin carga como los neutrones, también producen ionización en el medio en el que penetran pero esta ionización en su mayoría no es directa, sino indirecta por interacción de otras partículas cargadas. Por esta razón, la

radiación electromagnética y los neutrones se consideran como radiaciones indirectamente ionizantes (Figura 3).

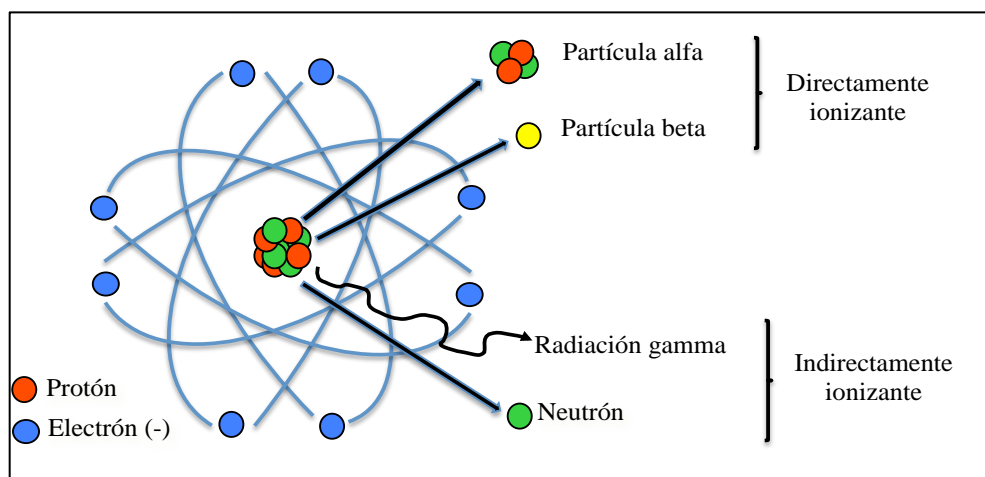


Figura 3: Tipos de radiaciones ionizantes. Según su capacidad de ionizar la materia, las radiaciones pueden ionizar de forma directa puesto que poseen carga, como las partículas alfa y las partículas beta o de forma indirecta, como los neutrones y la radiación gamma.

Cuando estas radiaciones interactúan con la materia viva se produce la ionización, especialmente la de los átomos que componen las moléculas de agua, dando lugar a un aumento de los radicales libres presentes en los tejidos. Estos radicales libres son muy reactivos y ocasionan cambios químicos en otras moléculas importantes que forman parte de las células. Según la cantidad, el tipo de radiación, los tejidos o la secuencia temporal de la exposición, los efectos sobre los organismos vivos pueden ser de mayor o menor importancia y su aparición inmediata o retardada (Acosta y Cañete, 2007). Por ello se definen los siguientes términos:

Dosis absorbida: Es una magnitud que determina la energía absorbida por unidad de masa debida a la radiación que incide sobre el medio. Su unidad en el Sistema Internacional (SI) es el gray (1 Gy = 1 julio de energía absorbido por kilogramo de masa). La dosis absorbida no puede expresar por sí misma el efecto biológico que produce la radiación sobre un

órgano determinado, ya que depende del tipo de radiación implicada y de la radiosensibilidad de éste. Por ello se introducen dos nuevas magnitudes: Dosis equivalente y Dosis efectiva.

Dosis equivalente (HT, R): Es la dosis absorbida en un órgano o tejido determinado, multiplicada por un factor de ponderación en función del tipo y calidad de la radiación. Su unidad en el SI es el sievert (Sv). Este factor de ponderación varía entre uno para los fotones (rayos X y rayos γ) y electrones (partículas β) hasta veinte en el caso de partículas α o neutrones.

Dosis efectiva (E): Es la suma ponderada de las dosis equivalentes en los distintos órganos y tejidos del cuerpo a causa de irradiaciones internas y externas. Su unidad es también el Sv. El valor de la dosis efectiva E, ofrece información sobre el riesgo en el conjunto del organismo humano. Es el valor que registran los dosímetros corporales de los trabajadores profesionalmente expuestos a radiaciones ionizantes.

2.1 Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes

Los efectos biológicos producidos por exposición a radiaciones ionizantes en los diferentes órganos y tejidos se pueden dividir en dos categorías: daños irreversibles en las células que ocasionan directamente su muerte y mutaciones en el material genético de las células que pueden producir cáncer y efectos hereditarios a su progenie (ICRP Publication 60, 1990).

2.1.1 Efectos deterministas

Se producen tras exposiciones a dosis altas de radiación. Si como consecuencia de la irradiación se produce un daño muy severo, las células morirán. Si el número de células que muere es pequeño, el cuerpo puede tener la capacidad de generar nuevas células que compensen a las

afectadas. Sin embargo, si el número de células que muere en un tejido u órgano es significativamente alto, se producirá un efecto perjudicial, que dependerá del tejido u órgano mayormente afectado por la radiación.

Los primeros efectos deterministas aparecen a partir de dosis de 1 Gy. Generalmente estos primeros efectos consisten en náuseas, vómitos o enrojecimiento superficial de la piel. Cuando las dosis aumentan, se pueden manifestar diarreas, caída del pelo y esterilidad. Una dosis de esta magnitud, afectando a la totalidad del organismo, solamente se puede dar en el caso de un accidente radiológico severo.

Por tanto, los efectos debidos a la muerte celular se caracterizan por la existencia de una dosis denominada umbral por debajo de la cual no se observan daños. Una vez superada esta dosis umbral, los efectos observados aumentan su gravedad en función de la dosis de radiación recibida.

2.1.2 Efectos estocásticos

Se producen tras la exposición a dosis bajas de radiación. No siempre la exposición a radiación produce la muerte de la célula. A dosis bajas, el daño producido es más leve y normalmente implica una alteración en la molécula de ADN, es lo que se conoce como mutación genética. Determinadas mutaciones pueden favorecer la aparición de un cáncer o de enfermedades genéticas heredables por la descendencia.

Los efectos estocásticos tienen naturaleza probabilística y la probabilidad de que ocurran dependerá de la dosis recibida. Esto implica que al aumentar la dosis de radiación recibida no aumenta la gravedad del efecto, sino la probabilidad de que dicho efecto se manifieste. Por tanto los efectos estocásticos se pueden producir a cualquier nivel de dosis, no existe un umbral definido.

Las medidas de Protección Radiológica tienen por objetivo prioritario evitar la aparición de efectos deterministas y reducir la probabilidad de aparición de los estocásticos.

2.2 Fuentes naturales y artificiales de radiaciones ionizantes

2.2.1 Radiación natural

La radiación natural es parte del medio ambiente y es denominada también radiación de fondo. El hombre ha estado siempre expuesto a fuentes naturales de radiaciones ionizantes: rayos cósmicos (de origen extraterrestre), materiales radiactivos que se hallan en la corteza terrestre e incluso sustancias radiactivas que se encuentran en el interior del organismo humano como el potasio 40 (^{40}K) o el carbono 14 (^{14}C).

La dosis debida a fuentes naturales es variable y depende de:

- La altura sobre el nivel del mar, ya que la radiación es retenida en gran medida por la atmósfera.
- Contenido de material radiactivo en el suelo o en los materiales de construcción utilizados. Las poblaciones cuyas viviendas son construidas o levantadas sobre zonas graníticas, cuyo contenido en ciertos elementos radiactivos es conocido, presentan niveles de radón significativos en sótanos y zonas poco ventiladas.
- La evolución tecnológica, los viajes en avión y muy especialmente las radiaciones de origen médico ha modificado la exposición del hombre a las radiaciones.

El Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los

Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNSCEAR) estima regularmente las dosis debidas a las fuentes naturales y da un valor mundial medio de 2,4 mSv para un habitante adulto, repartido según muestra la Figura 4.

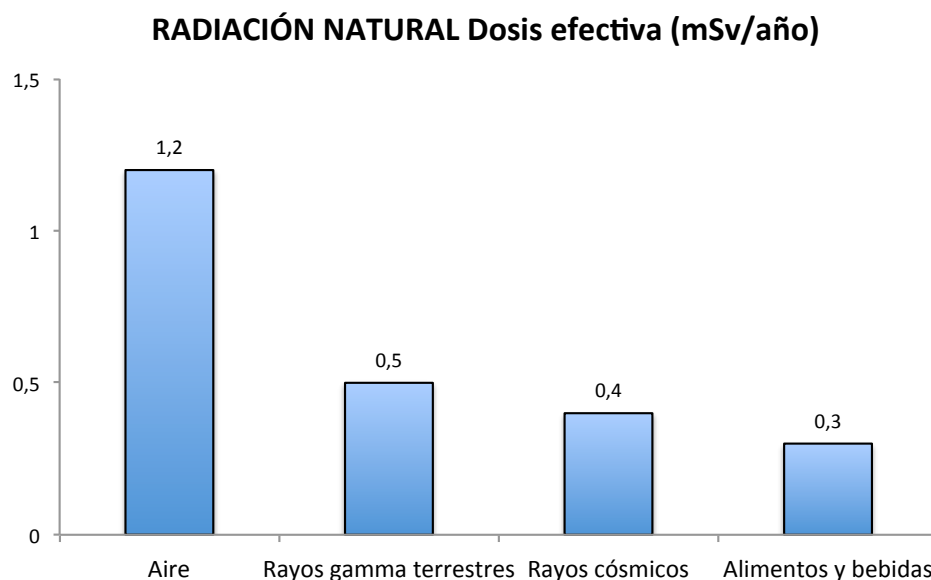


Figura 4: Radiación ionizante natural y contribución de las diferentes fuentes de radiación. En la gráfica se muestra como contribuyen las distintas fuentes a la dosis total de radiación ionizante natural recibida al año (por término medio). La dosis media per cápita es del orden de 2,4 mSv al año. En España recibimos una dosis de entre 2,4 y 3,0 mSv al año de radiaciones ionizantes de origen natural. Datos procedentes del informe UNSCEAR-2000.

2.2.2 Radiación artificial

Además de la radiación de fondo natural, el hombre está expuesto a fuentes de radiaciones generadas de modo artificial: exposición a los rayos X con fines diagnósticos, aplicaciones de radionucleidos en medicina, industria e investigación, producción de energía eléctrica, ensayos nucleares realizados en la atmósfera y todos los materiales residuales que estas actividades comportan.

Estas fuentes de radiación provocan un aumento en la dosis a la que

está sometida la población. Las evaluaciones del UNSCEAR-2000 sobre las dosis individuales por habitante en la actualidad muestran que la mayor proporción proceden de la utilización de los rayos X en el diagnóstico médico (Figura 5).

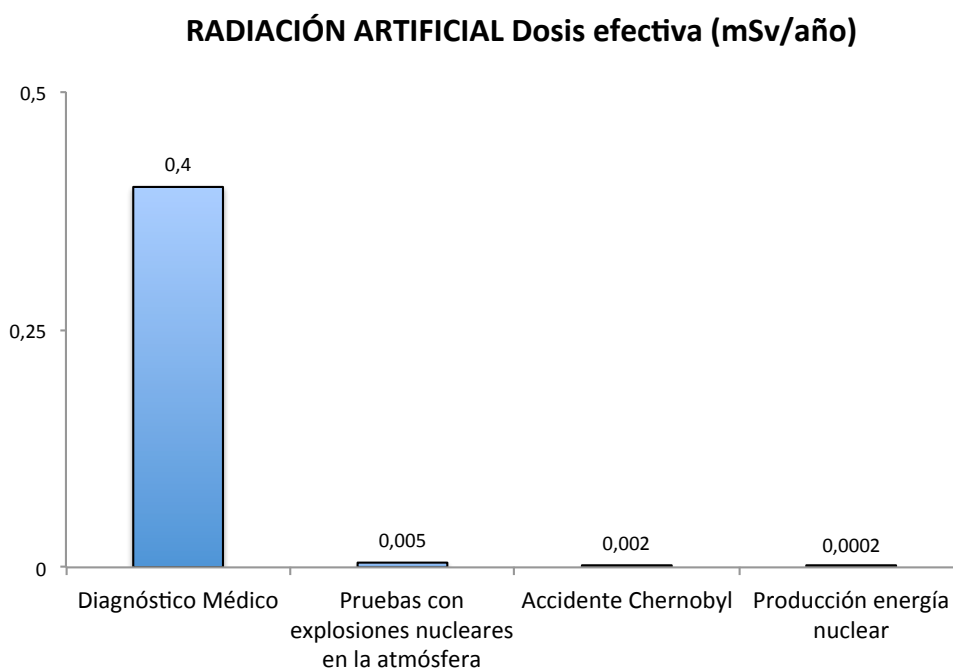


Figura 5: Radiación ionizante artificial y contribución de las diferentes fuentes de radiación. Representación gráfica de como contribuyen las distintas fuentes a los valores medios de la dosis efectiva anual de radiación ionizante artificial recibida. La dosis media per cápita es del orden de 0,415 mSv al año. Datos procedentes del informe UNSCEAR-2000.

La dosis poblacional en España se sitúa en 3,3 mSv año per cápita. Estos datos se han actualizado a partir de varios estudios realizados en los últimos años: MARMA (Mapa de radiación gamma natural) (Suárez y col., 2000), DOMNES (Dosis Medicina Nuclear en España) (CSN y col., 2011), y DOPOES (Estimación de la Dosis Poblaciones en España) (Ruiz y col., 2014).

2.3 Radiaciones ionizantes y medicina

La utilización de las radiaciones ionizantes en medicina implica asumir un riesgo razonable que en su conjunto debe suponer un claro beneficio neto para el paciente. Como se trata en la mayor parte de los casos de dosis bajas cuyos efectos se encuadran en el grupo de los efectos estocásticos, se tratará siempre de reducir la exposición a los valores más bajos que sea razonablemente posible.

El diagnóstico y tratamiento de distintas enfermedades ha aumentado considerablemente nuestra esperanza de vida, salud y bienestar. Sin embargo, siempre que se utilicen radiaciones ionizantes, es imprescindible valorar tanto los beneficios esperados como los daños que éstas pudieran producir.

Por tanto, un objetivo prioritario en el manejo de la exposición a la radiación es minimizar el riesgo que supone la utilización de radiaciones ionizantes sin comprometer o limitar los beneficios que supone tanto a nivel de prevención, como de diagnóstico o de tratamiento de enfermedades. Es necesario optimizar la dosis de forma que no se someta al paciente a una dosis innecesariamente alta pero tampoco tan baja que impida obtener suficiente información para el diagnóstico o la efectividad en el tratamiento. Una selección razonable de las situaciones en las que se usa la radiación ionizante representa mayores beneficios para la salud que los posibles riesgos que conlleva (R.D. 815/2001; ICRP Publication 103, 2007) (Barbaro y col., 2010).

En el grupo de las exposiciones médicas se incluyen además de las correspondientes a diagnóstico y tratamiento, la de personas sometidas a cribado de salud o la exposición de sujetos sanos que participan voluntariamente en programas de investigación biomédica, de diagnóstico o terapéuticos.

Además de la contribución procedente de los rayos X, que suponen el grueso de la exposición de origen médico, existen otras técnicas que emplean radiaciones ionizantes y cuyo uso aumenta rápidamente en los países desarrollados: la radioterapia mediante aceleradores lineales, la braquiterapia (o Curieterapia) que emplea fuentes de radiación "encapsuladas" que se insertan en el organismo o la Medicina Nuclear, en la cual la sustancia radiactiva o radiofármaco se administra al paciente con una finalidad mayoritariamente diagnóstica.

3. MEDICINA NUCLEAR

El descubrimiento de los rayos X marcó el nacimiento de la física moderna y representa el hallazgo de la física que mayor impacto directo ha tenido en la medicina. Con él nacieron la Radiología y varias décadas después la Medicina Nuclear y comenzaron los estudios de los físicos sobre la estructura de la materia, los cuales han permitido desarrollar importantes herramientas para diagnosticar y tratar algunas enfermedades.

La Medicina Nuclear, surge inicialmente como una técnica terapéutica ligada al uso de algunos isótopos del yodo (^{130}I). Su desarrollo no comenzaría hasta varios años después de que F. Joliot e Irene Curie descubrieran la radiactividad artificial y es al primero al que se le atribuyen algunos de los primeros trabajos conocidos con el ^{131}I . En 1938 Roberts y Evans realizaron los primeros trabajos sobre fisiología del tiroides utilizando ^{131}I , pero fue realmente el Dr. Saul Hertz (1905-1950) el pionero en reconocer el radioyodo como herramienta de tratamiento y diagnóstico de la enfermedad de Graves y el cáncer de tiroides. En enero de 1941 y gracias a un acuerdo de colaboración con el Massachusetts Institute of Technology (MIT) se convirtió en la primera persona en administrar un radiofármaco (^{131}I) a un grupo de 29 pacientes con hipertiroidismo en el Hospital General de Massachusetts, tras un ensayo años antes con conejos (Hertz y Roberts, 1946).

Las primeras aplicaciones diagnósticas de la Medicina Nuclear se restringían a pruebas de captación de ^{131}I realizadas sobre el tiroides de los pacientes cuya distribución e intensidad ofrecían información sobre posibles patologías. No sería hasta los años 1970 cuando se conoció la cámara de Anger cuyo principio de funcionamiento sigue siendo hoy la base de las actuales gammacámaras. Hal Anger (1920-2005) aprovechó para el diseño de su gammacámara el eficiente sistema de detección de fotones gamma que desarrolló Sir Samuel Curran (1912-1998) en 1944 mientras trabajaba en el proyecto Manhattan. Curran fue el inventor, entre otros, del contador de centelleo. Este formidable sistema combinaba un cristal, capaz de absorber la energía de un fotón que devolvía en forma de luz, y un tubo fotomultiplicador que a la postre daba lugar a un pulso eléctrico. El contador de centelleo es uno de los pocos dispositivos analógicos presentes en equipamiento electromédico de vanguardia que se ha mantenido en plena vigencia tecnológica hasta nuestros días.

En los años 70 y en total coexistencia con nuevas y más avanzadas gammacámaras, diseñadas bajo el concepto concebido por Anger, surgen los tomógrafos de positrones (PET, de las siglas en inglés Positron Emission Tomography) que dan a la Medicina Nuclear el impulso más relevante de su corta historia, especialmente cuando a finales de los 90 la tecnología PET se combina con el TAC (Tomografía Axial Computarizada) para ofrecer por primera vez al Diagnóstico una imagen multimodalidad capaz de registrar simultáneamente información funcional y anatómica de un paciente en una misma exploración. La nueva técnica PET-TAC se muestra como una herramienta indispensable para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oncológicas, principalmente. También lo es en Neurología donde su ámbito de aplicación está aun muy lejos de su verdaderas posibilidades. Con seguridad los nuevos sistemas PET-RMN (Resonancia Magnética Nuclear), recientemente comercializados, tendrán una aportación sustancial en el campo de la Neurología en los próximos años.

Además de los equipos de imagen, gammacámaras y tomógrafos PET-TAC o PET-RMN, el otro elemento clave en la Medicina Nuclear es el Radiofármaco. Estos medicamentos son el resultado de la unión química o marcaje de un determinado compuesto con un elemento radiactivo, cuyas propiedades físicas deben ser compatibles con el dispositivo de imagen encargado de detectarlo. La preparación de un radiofármaco con garantías farmacéuticas puede realizarse de diferentes formas. Mientras los radiofármacos PET requieren de una síntesis química relativamente compleja, los radiofármacos convencionales suelen obtenerse mediante preparaciones extemporáneas en la que el elemento radiactivo, típicamente ^{99m}Tc , se introduce en el vial que contiene el compuesto que se desea marcar. El proceso por lo general es rápido, sencillo y seguro si se compara con la síntesis de un radiofármaco PET. Otros radiofármacos de uso habitual en los hospitales son el ^{131}I , el ^{67}Ga , etc. que se reciben en las Unidades de Medicina Nuclear listos para su administración al paciente.

La administración de radiofármacos en pacientes requiere de una perspectiva de seguridad que excede de la estrictamente relacionada con el uso de elementos radiactivos. La seguridad farmacéutica y el comportamiento en el organismo de los radiofármacos, deben cumplir una serie de requerimientos de control de calidad específicos definidos en la Farmacopea.

Los radioisótopos empleados para diagnóstico presentan, por lo general, cualidades físicas diferentes a los utilizados para terapia aunque se pueden encontrar unas cuantas excepciones y matices a esta afirmación. La diferencia más importante entre ellos es el tipo de radiación emitida y su periodo de semidesintegración. En el primer caso se emplean preferiblemente emisores gamma puros de baja energía y con periodos de semidesintegración relativamente cortos. El referente de este grupo es el ^{99m}Tc , con una emisión gamma pura de 140 keV y 6 horas de periodo de semidesintegración. Sus fotones gamma de baja energía no irradian en

exceso a los pacientes y es ideal para el sistema de detección que concibió Anger.

En el caso de la terapia se requiere de emisores de partículas (beta principalmente) cuyo depósito de energía en el tejido a irradiar es muy superior al de la radiación electromagnética y suficiente como para matar las células a las que se incorpora si actúan el tiempo necesario en dicho tejido. En este grupo también hay un elemento estrella con unas propiedades excepcionales y cuyo uso ha estado estrechamente ligado a la historia de la Medicina Nuclear desde sus comienzos, el ^{131}I . La emisión beta del ^{131}I y su periodo de semidesintegración de 8,04 días reafirman su potencial terapéutico mientras que su emisión gamma (364 keV principalmente) permite obtener imágenes diagnósticas de apoyo al seguimiento del tratamiento.

Fisiológicamente el yodo estable tiene una afinidad tan extraordinaria y selectiva por la glándula tiroides que su comportamiento farmacocinético en el cuerpo humano, como radiofármaco de uso terapéutico, se puede definir sencillamente como ideal. Posiblemente la evolución de la Medicina Nuclear no hubiera sido la misma de haber comenzado en 1939 con otro radioisótopo diferente al ^{131}I .

La excepción más significativa a lo comentado en los párrafos anteriores son los emisores de positrones utilizados en PET. Teniendo en cuenta que los positrones son realmente una emisión beta, su uso se restringe exclusivamente al ámbito del diagnóstico. Estos elementos también cuentan con una emisión gamma de alta energía (511 keV) procedente de la reacción de aniquilación de los positrones con los electrones del entorno. Es decir, incumplen los más importantes preceptos de los radionúclidos ideales para el diagnóstico. Evidentemente la PET no habría tenido el desarrollo conocido de no ser estas cualidades ampliamente compensadas con los beneficios diagnósticos que aporta esta técnica en su conjunto.

Definidas las propiedades físicas de los radiofármacos ideales, queda por establecer las propiedades farmacológicas, como corresponde a cualquier otro medicamento de uso humano. Algunas son evidentes, como la de no ser tóxicos o fisiológicamente inocuos pero además no deben tener efectos terapéuticos (excepto los destinados a este uso), no desencadenar reacciones osmóticas, hemodinámicas o alérgicas y especialmente presentar una relación de captación entre el órgano diana y el resto de órganos, lo más alta posible. Otro aspecto que puede limitar el uso de ciertos radiofármacos y por tanto la cartera de servicios de algunos centros hospitalarios, es el precio o la disponibilidad comercial de ciertos radiofármacos.

De todos los procedimientos terapéuticos usados en Medicina Nuclear, teniendo en cuenta que en la última década se han consolidado bastantes más (microesferas de ^{90}Y , ^{90}Y -Zevalin, ^{177}Lu -péptidos, ^{131}I -MIBG, etc) (Uthappa y col., 2011; Vöö y col., 2011; Lossos y col., 2015; Bailey y col., 2015), el tratamiento con ^{131}I para el cáncer diferenciado de tiroides y el hipertiroidismo, sigue constituyendo la mayor fuente de exposición para las personas que rodean al paciente y para miembros del público. Como ya se ha comentado, la terapia con ^{131}I se inició en el siglo XX y continúa siendo el tratamiento con radiofármacos más importante en cuanto a su frecuencia de uso y éxito de resultados.

El papel de la Medicina Nuclear en el estudio de cáncer diferenciado de tiroides ha variado significativamente en los últimos años, pasando a ser fundamental en el tratamiento de la enfermedad y su seguimiento después de la cirugía (Fuster y col., 2001).

La lista completa de ventajas descritas con anterioridad para el ^{131}I considerado como radiofármaco, se vuelven en su contra cuando pasa a ser un residuo radiactivo y de forma muy especial si lo hace en un medio líquido o gaseoso. Con una volatilidad importante y un periodo de

semidesintegración considerable, cada átomo de ^{131}I que acabe siendo incorporado por una persona a su organismo, terminará en el tiroides donde comenzará su conocido efecto. Por esta razón los vertidos de ^{131}I debidos a las actividades médicas ya sea en forma líquida o gaseosa son estrictamente regulados y controlados, hasta el punto de que sus límites de vertido se han asimilado a los establecidos para las centrales nucleares (R.D. 783/2001). En todos los accidentes nucleares de consideración (Chernobyl, Hiroshima, Nagasaki, etc.) el ^{131}I ha sido el responsable de la mayor parte de las muertes entre la población afectada si se excluyen a los fallecidos por síndrome de irradiación aguda.

Los residuos de ^{131}I de origen hospitalario de mayor importancia y riesgo radiológico, son las orinas radiactivas de los pacientes sometidos a procedimientos terapéuticos con este elemento. Su tratamiento y gestión plantea una serie de limitaciones e implicaciones que afectan no solo a las diferentes fuentes de origen sino también a los criterios de Protección Radiológica con los que se gestionan estos tipo de residuos radiactivos.

4. EL YODO Y LA GLÁNDULA TIROIDES

El yodo es un elemento químico que pertenece al grupo de los halógenos, junto con el Fluor, Cloro, Bromo y Astat. Con ellos comparte gran parte de sus propiedades químicas. El yodo libre presenta un estado de oxidación cero y es poco soluble en agua, siendo bastante soluble en solución de yoduro de sodio (NaI).

Es un componente esencial de las hormonas tiroideas, razón por la cual la glándula tiroides es capaz de absorberlo con mucha facilidad. Su captación se produce a través del simportador Na/I que, en su forma activa, se localiza en la membrana basal de la célula (Dai y col., 1996; Kogai y Brent, 2012).

Normalmente, el yodo se incorpora al organismo a través de los alimentos y el agua. Tras su entrada en el organismo, es absorbido activamente por la mucosa intestinal, pasando a la circulación sanguínea y concentrándose en el tejido tiroideo donde se utiliza para la síntesis de hormonas (Cavalieri, 1997). Otros tejidos también captan yodo aunque en menor proporción, como por ejemplo las glándulas salivales, las glándulas gástricas, las glándulas mamarias, placenta, cuerpo ciliar etc. (Porterfield, 2001). Si el organismo recibe una cantidad adicional de yodo, el tiroides absorbe por término medio el 25 % de la misma. Esta cantidad depende en gran medida de la que se ingiera normalmente cada día con la alimentación. Si la cantidad de yodo ingerida es baja, la absorción puede representar hasta el 50 %. Si se ingieren cada día grandes cantidades, puede representar del 5 al 10 %. El resto sale del organismo rápidamente en pocos días, en su mayor parte por la orina, pero también en otras excreciones, como las heces, el sudor y la saliva. El yodo utilizado por la glándula tiroides se libera lentamente de las hormonas cuando éstas se metabolizan en el hígado, pasando a los fluidos corporales, con lo que vuelve a circular. Finalmente, el organismo lo expulsa en un periodo de varios meses (Arce y col., 2006; Ahad y Ganie, 2010).

El ^{131}I , es uno de los isótopos del yodo estable que emite radiación. Se usa con fines médicos tanto para terapia como para diagnóstico al emitir tanto radiación beta como gamma. Dado que el organismo no distingue entre yodo estable y yodo radiactivo, el ^{131}I se comporta del mismo modo que el yodo estable. Esto significa que una gran parte de la cantidad ingerida se concentrará en la tiroides en un plazo de 24 a 48 horas. Durante la retención inicial y el periodo de reciclado, en que el yodo radiactivo permanece en el organismo, irradia al tejido tiroideo, matando las células tumorales en el caso de cáncer de tiroides (Woodrum y Gauger, 2005) o una gran cantidad de células tiroideas normales en el de una enfermedad benigna de tiroides (Pauwels y col., 2000).

Todas las formas comunes del yodo son fácilmente absorbidas por el cuerpo. Hasta la fecha están identificados alrededor de 24 radioisótopos de yodo con número másico que varía de 115 a 141 y con periodos de semidesintegración que van de 0,5 segundos a $1,6 \times 10^7$ años. De todos ellos, aproximadamente el 50 % ocurren en procesos de fisión.

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) a lo largo de los años ha propuesto varios modelos metabólicos que describen la distribución e incorporación de los radionucleidos a través del cuerpo, dependiendo de la vía de entrada inicial:

- Ingestión:
 - Modelo Tracto Gastrointestinal (ICPR Publication 30, part 1 1979; ICPR Publication 30, part 2 1980; ICPR Publication 30, part 3 1981; ICPR Publication 30, part 4 1988).
- Inhalación:
 - Modelo del Pulmón (ICPR Publication 30, part 1 1979; ICPR Publication 30, part 2 1980; ICPR Publication 30, part 3 1981; ICPR Publication 30, part 4 1988).
 - Modelo del Tracto Respiratorio (ICPR Publication 6, 1994).

4.1 Modelo biocinético para el yodo

El modelo biocinético para el yodo sistémico es el recomendado por la ICRP 78 (ICRP Publication 78, 1997) (Figura 6).

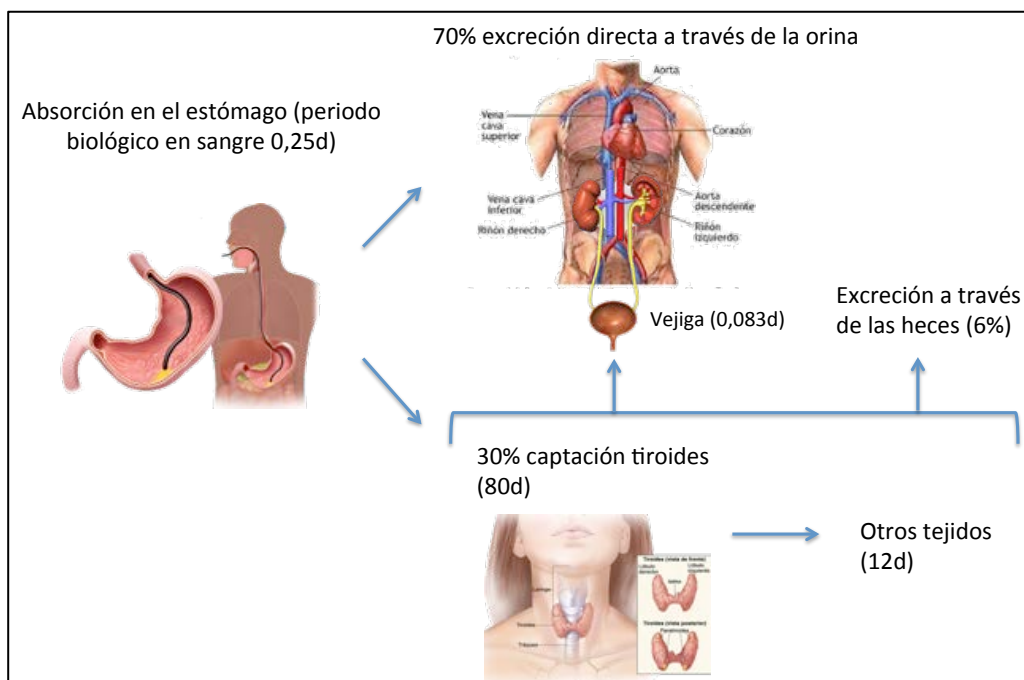


Figura 6: Esquema del modelo biocinético del yodo. El yodo después de ser ingerido es absorbido en la mucosa intestinal donde se libera a la sangre, es captado por el tiroides y alguna otra glándula como las salivales, gástrica, mamarias, etc. El 70 % se excreta directamente a través de la orina y el resto se libera lentamente de los órganos y luego es excretado. El 6 % se excreta a través de las heces y un porcentaje muy pequeño a través de saliva y sudor.

Para adultos se asume que, del yodo que llega a la sangre, el 30 % se transporta al tiroides y el otro 70 % se excreta directamente en la orina a través de la vejiga urinaria. Se estima un periodo biológico en la sangre de 0.25 días. El periodo biológico de la glándula tiroides es de 80 días tras los cuales el yodo incorporado a las hormonas tiroideas abandona la glándula y penetra en otros tejidos, en los que se retiene durante 12 días. Después de este periodo, la mayor parte (80 %) se libera y pasa a la circulación para su paso por la tiroides o su eliminación urinaria y el resto (20 %) se excreta a través de las heces en forma orgánica. Este modelo biocinético del yodo asume que ese 30 % que se incorpora en la tiroides y permanece ahí, luego es excretado en orina. De hecho, este porcentaje de retención en tiroides puede variar relativamente, dependiendo de muchos parámetros entre otros

de si existe alguna disfunción en la glándula tiroides. Dependiendo de los estados patológicos de la tiroides la fracción de incorporación en la tiroides puede variar de 0.5 % hasta llegar a un 50 %. En el caso de un adulto con hipotiroidismo habrá una baja incorporación en la glándula tiroides y en un adulto con hipertiroidismo el yodo será rápidamente absorbido.

El órgano endocrino de mayor tamaño en el ser humano es la glándula tiroides con un peso aproximado de entre 15 y 25 gramos. Se localiza en la superficie anterior de la tráquea, en la base del cuello. Tiene como función principal la síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas tiroideas, proceso que está controlado por el eje hipotálamo-hipofisario mediante retroalimentación negativa (Kondo y col., 2006). Estas hormonas regulan todos los aspectos del metabolismo corporal, el proceso químico de convertir alimento en energía. Cuando la glándula tiroides es muy activa produce mucha cantidad de estas hormonas, acelerando el metabolismo.

Se encuentra formada por dos lóbulos simétricos, constituidos por folículos esféricos con un tamaño de entre 50 y 500 micras, donde se encuentran las células del epitelio folicular o foliculares, con forma cuboidal alineadas unas con otras, encargadas de la captación de yodo y de la síntesis de las hormonas tiroideas. Además, en la glándula tiroides se encuentra otro tipo celular llamado células C, que se localizan entre los folículos o a nivel parafolicular, y cuya función es la producción de calcitonina, que es la hormona encargada de la regulación del calcio (Porterfield, 2001).

4.2 Función y control tiroideo

La síntesis y secreción de las hormonas tiroideas se encuentra regulada por la hormona estimulante del tiroides o TSH, así como por un mecanismo intrínseco a través de la autorregulación tiroidea (Fauci y col.,

1998) (Figura 7). La glándula tiroides produce la proteína tiroglobulina (Tg) en función de su tamaño y de su estado funcional, que es la responsable de captar yodo e incorporarlo a la tiroides. La TSH la estimula de forma fisiológica y juega un importante papel en la producción de hormonas tiroideas como fuente de tiroxina (Aras y col., 2008).

La TSH es una glicoproteína segregada por la hipófisis que aumenta la captación de yodo, la síntesis de tiroglobulina (Tg), su yodación, acoplamiento, endocitosis y proteólisis. El hipotálamo se encarga de su regulación mediante la secreción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) que estimula la síntesis y secreción de la TSH.

La autorregulación tiroidea es un mecanismo intrínseco de regulación mediante el cual la glándula tiroides puede modular la cantidad de yodo que capta y la cantidad de hormona tiroidea que sintetiza, con independencia de la TSH. En respuesta a un aumento brusco de la administración de yodo, reduce su transporte activo (efecto Wolf- Chaikoff), y por lo tanto, disminuye las concentraciones de yodo intratiroideo por debajo de niveles inhibitorios, alcanzándose así una nueva situación de equilibrio (Eng y col., 1999).

La mayor parte de las hormonas tiroideas circulan en sangre en estado inactivo unidas a proteínas transportadoras (albúmina, TBG, PBI). Las células del organismo solo responden a las hormonas tiroideas libres, preferentemente a la T_3 , que es la hormona realmente activa y cuya cantidad secretada es muy baja en relación con la de T_4 . Estas hormonas son de gran importancia en la regulación del metabolismo basal y además intervienen en la maduración y desarrollo de los tejidos, en el proceso de mielinización de las fibras nerviosas, favorecen el crecimiento y desarrollo normal neuronal y participan en las funciones cardíacas, respiratorias, sexuales y reproductoras (Arce y col., 2006).

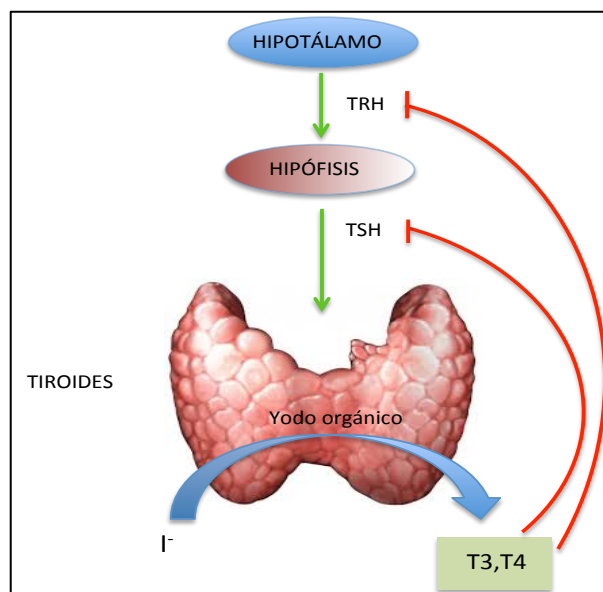


Figura 7: Esquema del funcionamiento de la captación del yodo por la tiroides. El hipotálamo segrega la hormona TRH que estimula la producción de TSH por la hipófisis. La TSH estimula la captación de yodo por la glándula tiroides que se utiliza para la producción de hormonas tiroideas como la T₃ y T₄. Estas hormonas son capaces de regular tanto la síntesis de la TRH por el hipotálamo como la de la TSH por la hipófisis dependiendo de la concentración de yodo existente en la tiroides.

5. TERAPIA METÁBOLICA CON YODO 131

Aunque la Medicina Nuclear es una especialidad fundamentalmente diagnóstica, tanto sus comienzos históricos como muchos procedimientos actuales están directamente relacionados con el uso de radioisótopos no encapsulados como medio de tratamiento en diferentes enfermedades, hablándose entonces de terapia metabólica. Ésta consiste en administrar al paciente una dosis apropiada de una sustancia radiactiva en forma líquida por medio de inyección o ingestión para que se acumule en el órgano tratado, donde actúa por medio de la radiación emitida sobre los tejidos en contacto próximo con ella. La radiación emitida por el radioisótopo, normalmente partículas beta, provoca un depósito de energía por unidad de masa suficiente como para destruir o inducir la muerte de las células afectadas en un breve espacio de tiempo.

La terapia metabólica se basa en la utilización de fármacos que inhiben el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos y favorecen el metabolismo de la glucosa, oxidativo y no oxidativo.

La aplicación más frecuente es el tratamiento con ^{131}I , utilizado principalmente en el tratamiento de pacientes con enfermedades de tiroides (benignas como el hipertiroidismo o malignas como el cáncer diferenciado de tiroides, CDT), también se puede utilizar en el tratamiento de otros tumores como los neuroendocrinos tratados con MIBG- ^{131}I (Vöö y col., 2011) o tumores hepáticos tratados con ^{131}I -lipiodol (Risse y col., 2000). La administración se realiza en forma de yoduro sódico (NaI) por vía oral, en forma de cápsulas o forma líquida, o bien vía endovenosa. El yodo se absorbe en el tracto gastrointestinal, pasa al torrente sanguíneo y es parcialmente atrapado y organificado en el tejido tiroideo funcional, eliminándose el resto con las excretas, sudor, saliva, etc., siendo la orina la vía fundamental de eliminación durante las primeras 48-72 horas (Driver y Packer, 2001; Willegaignon y col., 2006)

Las dosis administradas para el tratamiento son mucho mayores que en el caso de las aplicaciones diagnósticas y para la realización del mismo, los pacientes son generalmente ingresados en unidades de hospitalización especiales que disponen de habitaciones con medios de radioprotección y son atendidos por personal especializado.

La vida media física del yodo radiactivo es de unos 8 días. El principal producto de desintegración del ^{131}I es el ^{131}Xe , que desaparece rápidamente del organismo. Además las células tiroideas dañadas pierden su capacidad de transformar este elemento, que se envía al torrente sanguíneo y se elimina del organismo. De este modo, el yodo radiactivo, desaparece del organismo en un plazo razonablemente corto por desintegración radiactiva o excreción metabólica, especialmente la orina. En una persona sana, la cantidad de ^{131}I en el cuerpo disminuye la mitad cada tres días. El tiempo

necesario para que la actividad en el cuerpo se reduzca a la mitad se denomina periodo efectivo de semidesintegración.

En el caso de cáncer de tiroides (con extirpación total de la glándula) la cantidad total de yodo radiactivo retenido en el cuerpo se reduce a la mitad de su valor original a un ritmo dependiente del estado de la enfermedad: de 1 a 5 días.

El tratamiento con ^{131}I se basa en la capacidad de la tiroides de organificar yoduro que persiste únicamente en las células de los cánceres diferenciados (papilar, folicular) de tiroides. La incapacidad de captar yoduro por parte de tumores anaplásicos o de origen no folicular impide el tratamiento en este tipo de neoplasias. La finalidad del tratamiento con ^{131}I es la destrucción del tejido tiroideo funcionante ya sea tejido normal o neoplásico, cervical o extracervical (Pochin, 1967; Varma, 1970)

El ^{131}I es un isótopo radiactivo producido en reactores nucleares mediante la irradiación con neutrones de blancos de dióxido de telurio o como producto de fisión del uranio (Figura 8).

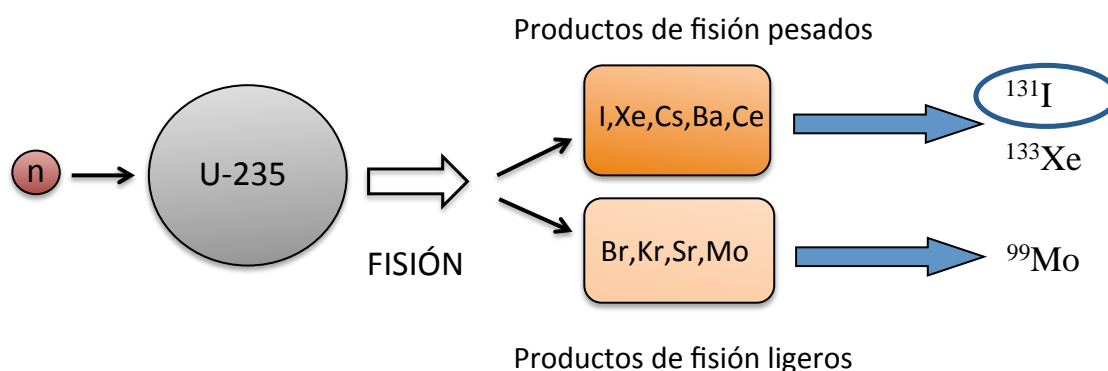


Figura 8: Generación del ^{131}I : Cuando se bombardean átomos de ^{235}U con neutrones en reactores nucleares se produce la fisión nuclear dando lugar a productos de fisión tanto pesados como ligeros. Dentro de los productos de fisión pesados se encuentra el ^{131}I .

El ^{131}I emite principalmente radiación gamma de 364 KeV (81%) y beta de 606 KeV (energía máxima), y es un producto de fisión nuclear que presenta alta volatilidad a temperatura ambiente. Presenta un factor gamma (mSv a 1 m por GBq x h) de 0,058 y una capa hemirreductora en plomo de 0,3 cm. El esquema de decaimiento del ^{131}I se muestra en la Figura 9. En la Tabla 1 se muestran las respectivas energías asociadas al esquema de decaimiento de este radionucleido (Jiménez 2010).

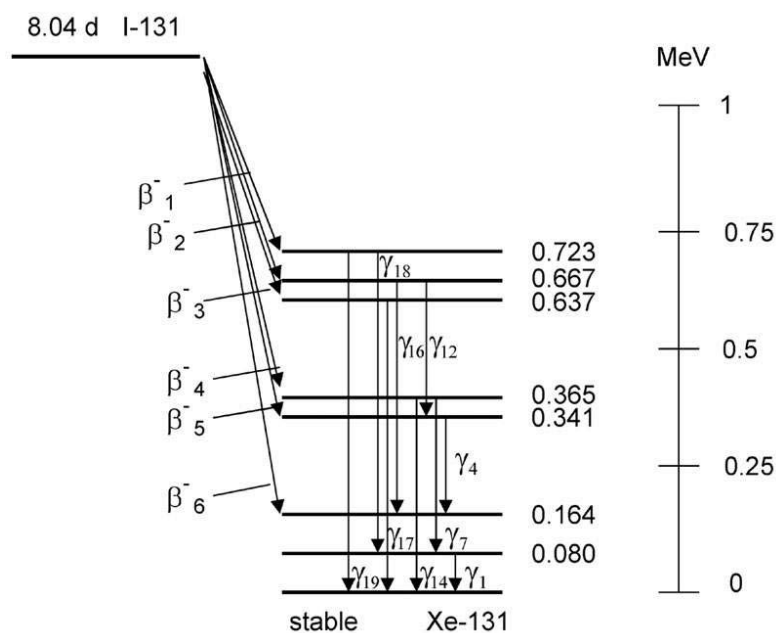


Figura 9: Esquema de decaimiento del ^{131}I . El periodo de semidesintegración físico es de 8,04 días. Es emisor de partículas beta con diferentes energías, siendo la máxima de 606 keV. Tras la emisión de las partículas beta, los átomos tienden a estabilizarse mediante la emisión de rayos gamma de diferentes energías, siendo las de mayor probabilidad las de 364 y 637 keV.



Vida Media (días) = 8.04

Tipo de emisión	Energía (keV)	Probabilidad (%)
β_1	*247.9	2.08
β_3	*333.8	7.23
β_4	*606.3	89.6
γ_1	80.185	2.62
γ_7	284.31	6.12
γ_{12}	325.789	0.273
γ_{14}	364.5	81.5
γ_{16}	503.004	0.359
γ_{17}	636.99	7.16
γ_{19}	722.911	1.77

* Energía máxima (KeV)

Tabla 1: Energías asociadas al esquema de decaimiento del ^{131}I . En esta tabla se representan tanto el tipo de emisión como la energía y porcentaje de probabilidad de las diferentes partículas producidas durante el decaimiento del ^{131}I .

La dosis que reciben las células que contienen el yodo radiactivo se debe en su mayor parte a la radiación beta, sin embargo es la radiación gamma procedente del paciente la que puede afectar a las personas que están cerca de él. La intensidad de esta dosis externa puede medirse utilizando equipos de medida de la radiación como cámaras de ionización o de semiconductor para obtener una equivalencia en términos de tasa de dosis. Solo contabilizando el tiempo de exposición es posible calcular la dosis recibida o la que puede recibir una persona en un procedimiento o situación concreta.

El principio físico de la terapia con elementos radiactivos consiste en que a medida que disminuye la distancia de una fuente de radiación al punto a tratar, la intensidad de la radiación aumenta a razón del cuadrado de la

distancia. Este principio puede utilizarse con provecho poniendo fuentes radiactivas cerca de células cancerosas de manera que éstas reciban dosis elevadas de radiación, mientras que las células normales y sanas más alejadas reciben dosis más bajas. Ésta forma de tratamiento se denomina braquiterapia (o Curiterapia).

Un paso más allá en la aplicación de este principio, consiste en situar material radiactivo dentro de las propias células que se desean destruir. En este caso, la dosis que se imparte a la célula que contiene el material radiactivo es sumamente elevada. Si las células normales no absorben el material radiactivo (habitualmente emisor de radiación beta o alfa), las dosis que reciben permanecen muy bajas respecto al órgano diana. El ejemplo más representativo de la terapia metabólica es el uso de yodo radiactivo para tratar algunos tipos de cánceres de la tiroides o para el tratamiento de la producción excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo).

5.1 Yodo 131 con fines diagnósticos

El ^{131}I permite evaluar la función tiroidea mediante el estudio de la captación tiroidea y realizar pruebas funcionales basadas en ella, tales como la prueba de estímulo de la captación, la prueba de inhibición de la captación y pruebas de descarga (Velasco y Martínez, 2004).

Además, la gammagrafía tiroidea con ^{131}I posibilita determinar la estructura de la glándula, respecto a su forma, tamaño y posición en el cuello o en lugares ectópicos, y evaluar la función tiroidea para confirmar el crecimiento endotorácico de un bocio, así como la presencia de tejido funcional extratiroideo. Es particularmente útil en la localización de tejido tiroideo remanente en enfermos tratados con cirugía por carcinoma diferenciado del tiroides (CDT), y de metástasis extracervical, para lo cual suele realizarse una gammagrafía corporal total. La gammagrafía del cuello forma parte del protocolo de seguimiento de estos pacientes, así como del

programa de estudio inicial del nódulo tiroideo cuando la TSH está suprimida; pero no puede confirmar la naturaleza maligna de la lesión nodular, y tiene la limitación de no detectar nódulos menores de 1 cm, por lo que se considera una prueba diagnóstica de segunda línea (Turcios y col., 2010).

La gammagrafía tiroidea también se emplea en la evaluación del funcionamiento de las estructuras intratiroides en el bocio nodular hiperfuncionante, y ayuda a diferenciar el nódulo tóxico de Plummer (nódulo único hipercaptante con hipocaptación del resto de la glándula) respecto del bocio multinodular tóxico, donde hay varios nódulos hipercaptantes, con tejido circundante hipocaptante.

La dosis de ^{131}I que se utiliza para diagnóstico es de entre 2 y 5 mCi (Lind y Kohlfürst, 2006). A pesar de ser mucho menor que la utilizada en el caso de la terapia y de que sus características físicas no lo hacen un radionúclido ideal para el diagnóstico, su uso es todavía frecuente por su bajo coste y disponibilidad. La alternativa ideal para buena parte de las indicaciones de Imagen es otro isótopo del yodo, el ^{123}I , que presenta una emisión gamma de 159 keV que reduce considerablemente la exposición al paciente (Park HM, 2002).

5.2 Yodo 131 con fines terapéuticos

La utilización del ^{131}I está indicado tanto para el tratamiento del carcinoma papilar y folicular de tiroides, incluida la enfermedad metastásica como para el tratamiento de hipertiroidismo, en concreto la enfermedad de Graves (EG), el bocio multinodular tóxico (BTD) y nódulos tiroideos autónomos. En el año 2011 en los hospitales públicos de la Comunidad de Madrid se administraron 1324 dosis de ^{131}I para hipertiroidismo y 647 para tratamiento de cáncer de tiroides (datos proporcionados por la Comunidad de Madrid).

5.2.1 Cáncer de tiroides

El cáncer de tiroides constituye aproximadamente un 1 % de las neoplasias malignas (Figura 10). Su aparición suele ser en la edad media de la vida, dependiendo de los distintos tipos. Es la neoplasia endocrina más frecuente (90 % de todas las neoplasias endocrinas) (Hundahl y col., 1998), y la principal causa de muertes de todos los tumores endocrinos.

ESTIMACIÓN DE LA INCIDENCIA DE LOS TUMORES MÁS FRECUENTES

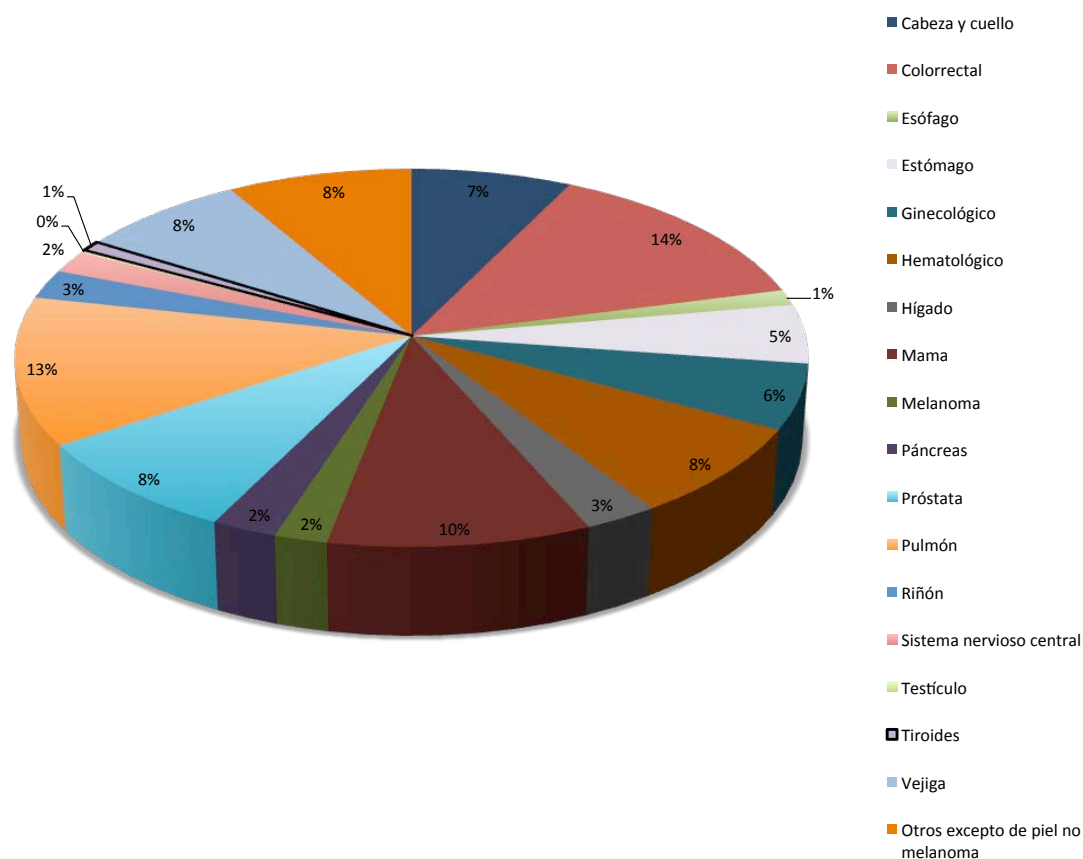


Figura 10: Representación gráfica de la estimación de la incidencia de los tumores más frecuentes en España en 2015 según GLOBOCAN. El cáncer de tiroides representa un 1 % del total de los casos de cáncer.

El cáncer de tiroides es uno de los pocos cánceres cuya incidencia ha aumentado en los últimos años aunque la mortalidad se ha mantenido estable, tanto por el diagnóstico más precoz debido al uso de nuevas técnicas diagnósticas, como por la eficacia de los tratamientos (Figura 11).

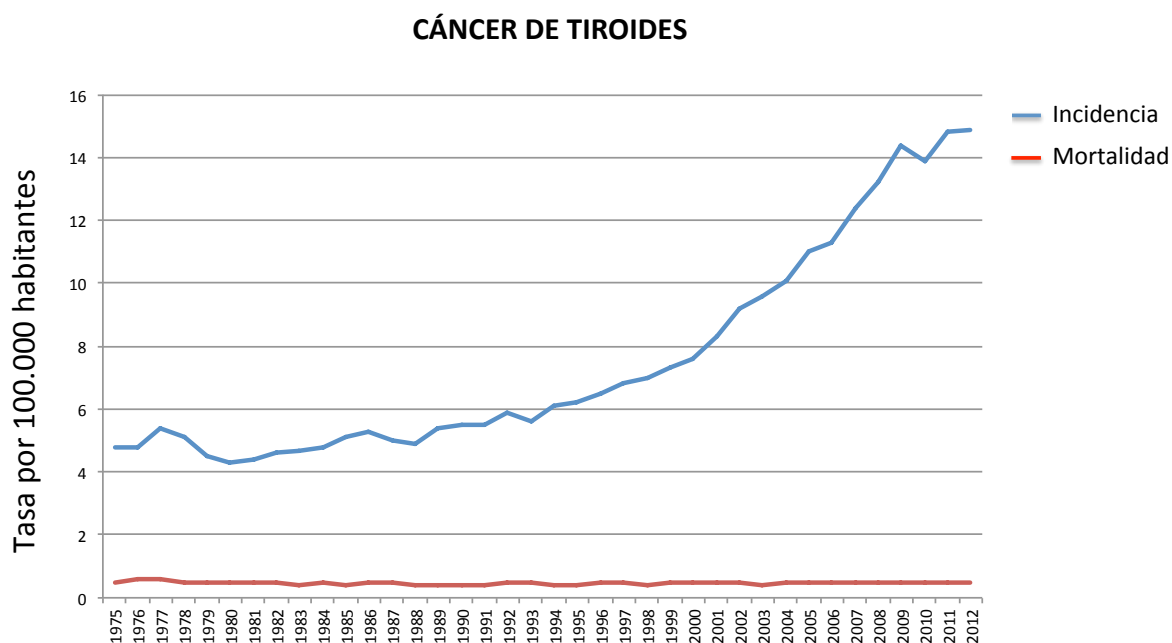


Figura 11: Incidencia y mortalidad del cáncer de tiroides a lo largo del tiempo: La gráfica representa el aumento de los casos de cáncer de tiroides con el paso del tiempo en Estados Unidos, mientras que la mortalidad se mantiene estable. Datos proporcionados por la SEER

El cáncer de tiroides se diagnostica comúnmente a una edad más temprana en comparación con la mayoría de los otros cánceres que afectan a los adultos. Casi dos de cada tres casos se encuentran en personas menores de 55 años de edad. Aproximadamente el 2 % de los cánceres de tiroides ocurren en niños y adolescentes. En las zonas geográficas deficitarias de yodo en la alimentación, se han referenciado mayor número de casos en los carcinomas foliculares.

Aparece entre 2 y 20 casos por 100.000 habitantes y año. En España la incidencia es de 5 casos por 100.000 en mujeres y 1,9 casos por 100.000 en hombres. Según la Sociedad Americana del Cáncer (ACS), se diagnosticarán 62450 nuevos casos de cáncer de tiroides en el año 2015 en los Estados Unidos, entre los que se incluyen 47230 mujeres y 15220 hombres. Cerca de 1950 personas (1080 mujeres y 870 hombres) morirán a consecuencia del cáncer de tiroides el año 2015.

Hay cuatro tipos fundamentales de cáncer de tiroides que se comportan de forma diferente (Tabla 2), de los cuales el carcinoma papilar de tiroides y el carcinoma folicular de tiroides son carcinomas de tiroides diferenciados y el carcinoma medular de tiroides y el carcinoma anaplásico de tiroides son carcinomas de tiroides poco diferenciados.

1. **Carcinoma papilar de tiroides:** es el tipo más frecuente, representa entre el 80 y el 90 % de los casos. Se origina a partir de las células foliculares del tiroides. Se presenta como un nódulo tiroideo solitario, aunque en el 35-45 % de los casos se puede asociar a metástasis de los ganglios linfáticos. Su incidencia es mayor en la mujer y en pacientes con antecedentes de irradiación cervical. Solo en fases avanzadas, después de años de evolución, suele producirse invasión de estructuras vecinas y metástasis a distancia, siendo muy rara su diseminación por la sangre (de forma predominante a los pulmones).

2. **Carcinoma folicular de tiroides:** representa entre el 5 y el 10 % de los tumores de tiroides, su comportamiento es más agresivo que el del carcinoma papilar, pudiendo metastatizar hasta en el 30 % de los casos. Es también más frecuente en mujeres (2,5:1). La edad de aparición es un poco más alta siendo típico de lugares donde existe bocio endémico. Con frecuencia es difícil de distinguir del tiroides normal y una vez que se ha extirpado la mitad del tiroides y se ha analizado, se puede saber con certeza que es un tumor maligno y en ocasiones es necesario reintervenir para proceder a una tiroidectomía total. Clínicamente se presenta de forma similar al papilar como un nódulo tiroideo indoloro sobre una glándula sana o sobre un bocio multinodular.

3. **Carcinoma medular de tiroides:** supone alrededor del 5 % de los tumores de tiroides. Es un tumor neuroendocrino que deriva de las células C, productoras de calcitonina. Esta hormona se encarga de la regulación de los niveles de calcio en sangre. El 80 % son esporádicos, sin embargo, un

20 % de los tumores de este tipo se asocian a un síndrome hereditario que se asocia a otros tumores endocrinos (Neoplasia Endocrina Múltiple o MEN 2). Los casos esporádicos suelen presentarse en la quinta-sexta década de la vida con un discreto predominio femenino. Su forma de presentación más común es como nódulo solitario tiroideo. En la mayoría de estos pacientes, la enfermedad ya se ha diseminado en el momento del diagnóstico. El 50 % de los casos presenta signos clínicos de afectación linfática cervical y el 5 % presenta enfermedad diseminada multifocal. Los síntomas son causados por la secreción de calcitonina y otras sustancias.

4. Carcinoma anaplásico de tiroides: es el subtipo más raro y se asocia a mal pronóstico y rápida evolución. Es el más agresivo de todos los tumores tiroideos. Ocurre con una frecuencia del 5-10 % de todas las neoplasias tiroideas y menos del 10 % de los pacientes tratados sobreviven a largo plazo. Aparece entre la séptima y la octava década de la vida y es extremadamente raro en menores de veinte años. Es más frecuente en mujeres con una proporción 3:1. Clínicamente se caracteriza por una masa en la región anterior del cuello de rápido crecimiento acompañado de síntomas de compresión de las vías digestivas y aéreas superiores produciendo dolor cervical, disfonía y disfagia por invasión tumoral difusa de estas estructuras. Esta invasión limita el papel de la cirugía que suele ser paliativa, reductora de masa y casi nunca radical. Se considera estadio IV desde el diagnóstico basado en su histología y comportamiento biológico. Poseen capacidad de diseminación por todas las vías, estando presentes metástasis ganglionares cervicales y metástasis a distancia entre el 18 y 50 % de los casos al diagnóstico. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son los pulmones (90 %), el hueso (15 %) y el cerebro (15 %). Son características las metástasis cutáneas, apareciendo frecuentemente en el cuero cabelludo. Es un tumor con nula o escasa respuesta al tratamiento, pero en aquellos pacientes en los que sea posible la resección quirúrgica se debe realizar (tiroidectomía total y linfadenectomía).

Tipo de cancer de tiroides	% incidencia del total de los cancer de tiroides	Cambio en la incidencia en los últimos 30 años	Mortalidad
Papilar	80	Aumentó 3 veces	1-2% a los 20 años
Folicular	10	Sin cambios	10-20% a los 10 años
Medular	5	Sin cambios	25-50% a los 10 años
Anaplásico	5	Sin cambios	90% a los 5 años

Tabla 2: Características de los diferentes cánceres de tiroides. Representación del porcentaje de incidencia de cada tipo de cáncer de tiroides en relación al total de casos de cáncer de tiroides en España, cambio en la incidencia de cada uno de ellos y la mortalidad asociada a lo largo de 20 años. Datos obtenidos de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica).

La tasa de mortalidad del cáncer de tiroides se ha mantenido estable durante muchos años y continúa muy baja en comparación con la mayoría de cánceres. La prevalencia hace referencia al número de pacientes con cáncer en una determinada población, independientemente del momento en que fueron diagnosticados. La prevalencia depende de la frecuencia de aparición de la enfermedad (incidencia) y de la letalidad de la misma (supervivencia) (Tabla 3).

Incidencia		Mortalidad		Prevalencia a los 5 años	
Número	%	Número	%	Número	%
2059	1	286	0,3	8097	1,4

Tabla 3: Estimación sobre la incidencia, mortalidad y prevalencia a los 5 años del número de casos de cáncer de tiroides en España. Datos obtenidos de la SEOM. Incidencia y mortalidad para todas las edades. Prevalencia a 5 años solo en población adulta. Proporciones por 100.000 habitantes (Ferlay y col., 2012; Bray y col., 2008).

La tasa de supervivencia después de 5 años se refiere a un cálculo aproximado del porcentaje de pacientes que viven al menos 5 años después del diagnóstico de cáncer.

Las tasas relativas de supervivencia a 5 años toman la tasa de supervivencia a 5 años y la dividen por la supervivencia esperada para las personas sin cáncer. Esto ayuda a ajustar las cifras de las muertes ocasionadas por otras enfermedades distintas al cáncer. Esta es una manera más precisa de describir el pronóstico para pacientes con un tipo y etapa particular de cáncer (Tabla 4).

Las siguientes estadísticas de supervivencia fueron publicadas en la séptima edición del AJCC Cancer Staging Manual en el 2010.

Tipo de cancer de tiroides	Estadio	Tasa relativa de supervivencia a 5 años (%)
Papilar	I	Casi 100
	II	Casi 100
	III	93
	IV	51
Folicular	I	Casi 100
	II	Casi 100
	III	71
	IV	50
Medular	I	Casi 100
	II	98
	III	81
	IV	28
Anaplásico	IV	7

Tabla 4: Tasa de supervivencia relativa a los 5 años según el tipo de cáncer de tiroides y el estadio en el que fue diagnosticada la enfermedad. En el caso del cáncer papilar de tiroides y cáncer folicular de tiroides las cifras se basan en pacientes diagnosticados desde 1998 a 1999; en el caso de cáncer medular de tiroides y cáncer anaplásico de tiroides las cifras se basan en pacientes diagnosticados desde 1985 a 1991.

5.2.2 Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

La incidencia de enfermedades malignas del tiroides se ha incrementado en años recientes. La distinción entre CDT e indiferenciados, determina la terapia y el seguimiento más apropiado para estos pacientes, considerando que los carcinomas diferenciados papilares y foliculares tienen un buen pronóstico. El tratamiento previsto para CDT incluye la cirugía inicial, la posterior terapia ablativa con radioyodo, seguida por hormonoterapia a dosis supresora con levotiroxina.

Desde 1945 el ^{131}I se ha convertido en el radiofármaco más utilizado en el tratamiento del CDT, con el fin de destruir el tejido residual macroscópico y microscópico que se localiza en el lecho tiroideo posterior a la cirugía de resección de la glándula tiroides, para alcanzar los objetivos de: (Sawka y col., 2005; Luster y col., 2008; Hackshaw y col., 2008)

- Mejorar el valor de la Tg sérica como marcador tumoral.
- Aumentar la especificidad del RCT con ^{131}I para determinar la presencia de enfermedad recurrente o metastásica.
- Disminuir la presencia de recurrencia locorregional y la mortalidad asociada a la enfermedad.

El tratamiento con ^{131}I es extraordinariamente efectivo. La razón de estos resultados puede estar justificado por la combinación de los efectos de necrosis y apoptosis provocados por la radiación del ^{131}I según propone Marx (Marx y col., 2006). De esta forma, no solo aquellas células que reciben altas dosis de radiación acaban muriendo por irradiación aguda, sino que otra fracción de ellas muere por exposición a dosis más bajas pero mantenida en el tiempo.

Es muy importante en el tratamiento de los pacientes con CDT valorar las indicaciones de la ablación con radioyodo en cada uno de los pacientes, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios, de tal forma que las principales asociaciones recomiendan realizarla en los siguientes casos:

ATA (American Thyroid Association):

- Pacientes menores de 45 años solo si presentan metástasis a distancia.
- Pacientes mayores de 45 años con diámetro tumoral entre 2 a 4 cm o diámetro tumoral mayor de 4 cm limitado al tiroides o con mínima extensión extratiroidea o bien tumor de cualquier tamaño que se extiende a través de la cápsula e invade el tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente. También si el tumor invade la fascia prevertebral o la arteria carótida o los vasos mediastínicos, sin metástasis ganglionares o con metástasis en el nivel VI (pretraqueal, paratraqueal y prelaringea), metástasis en la cadena ganglionar unilateral, bilateral, contralateral o mediastino superior, con y sin metástasis a distancia.

ETA (European Thyroid Association):

- Diámetro tumoral mayor de 4 cm limitado al tiroides o con mínima extensión extratiroidea o bien tumor de cualquier tamaño que se extiende a través de la cápsula e invade el tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente. También si el tumor invade la fascia prevertebral o la arteria carótida o los vasos mediastínicos, con metástasis en el nivel VI (pretraqueal, paratraqueal y prelaringea), metástasis en la cadena ganglionar unilateral, bilateral, contralateral o mediastino superior o si presenta metástasis a distancia.

- Indicación relativa en pacientes menores de 18 años, pacientes con tumor primario entre 1-2 cm sin afectación de ganglios linfáticos o metástasis a distancia o hallazgos histológicos desfavorables.
- No existe recomendación en pacientes con tumor solitario pequeño (menor de 1 cm) y sin metástasis.

Hay dos formas de realizar el tratamiento con ^{131}I , mediante dosis bajas (menores de 30 mCi) y fraccionadas, o con una dosis alta única (mayores de 100 mCi). En ambos casos, la vía de administración suele ser la oral, en forma de cápsulas.

En pacientes con alteraciones de la mucosa gástrica o con disfagia puede ser aconsejable la administración intravenosa del ^{131}I . La ventaja del tratamiento con dosis bajas es que evita la necesidad de ingreso hospitalario. Sin embargo, esta modalidad conlleva un mayor riesgo de recidivas y puede producir aturdimiento del tejido tumoral (Siddiqui y col., 1981). El único inconveniente de administrar una dosis alta única es la necesidad de ingreso hospitalario. La tendencia actual es administrar dosis altas y únicas de ^{131}I de entre 100 y 200 mCi.

Las dosis de ^{131}I que se administran a pacientes con CDT son (Haugen, 2012; Schlumberger y col., 2012):

- En pacientes con pequeños restos en el lecho tiroideo con factores de buen pronóstico 1,1 GBq (30 mCi).
- En pacientes con resto tumoral en el lecho tiroideo 3,7 GBq (100 mCi).
- En pacientes con metástasis linfonodular cervical solamente 4,44 GBq (120 mCi).

- En pacientes con resto tumoral en el lecho tiroideo y metástasis cervical, administrar 5,55 GBq (150 mCi).
- En pacientes con metástasis pulmonares 5,55 GBq (150 mCi).
- En pacientes con metástasis óseas 7,4 GBq (200 mCi).

El beneficio adicional del tratamiento ablativo con ^{131}I en el caso de CDT de bajo riesgo, una vez realizada la tiroidectomía total, no está claro. La ablación del tejido remanente con ^{131}I se debería evitar en pacientes con bajo riesgo (estadio I), especialmente en los jóvenes con tumores primarios pequeños, sin compromiso ganglionar ni invasión extraganglionar, y en aquellos con riesgo intermedio. Por el contrario, la ablación con radioyodo tiene indicación directa en los pacientes de mayor edad, con tumores grandes, con invasión ganglionar extensa y en subtipos histológicos de CDT de alto riesgo. No obstante se debe procurar usar las menores dosis posibles conservando la misma efectividad.

En el seguimiento de los pacientes con CDT la gammagrafía del cuello con ^{131}I juega un papel esencial. El escaneo gammagráfico de otras regiones como el tórax puede complementar otras técnicas de imagen y confirmar la sospecha de metástasis extracervical. La frecuencia de realización de la gammagrafía será cada seis meses los dos primeros años, con posterior indicación anual hasta los cinco años y en lo sucesivo cada dos años.

5.2.3 Hipertiroidismo

La tirotoxicosis es una enfermedad relativamente común, especialmente en mujeres. La incidencia anual es del 0,5/103 en mujeres, 0,05/103 en hombres y la prevalencia es de un 0,3 %.

Su causa endógena más frecuente es el hipertiroidismo autoinmune, conocido como bocio tóxico difuso (BTD) o enfermedad de Graves (EG). Otras causas reconocidas son el hipertiroidismo nodular tóxico donde existe hiperfunción de uno o más nódulos tiroideos autónomos y las tiroiditis caracterizadas por inflamación, durante la que se liberan las hormonas tiroideas almacenadas. Los fármacos antitiroideos de síntesis (ATS), como el propiltiouracilo y el metimazol, se emplean como terapia inicial del hipertiroidismo, pero solo alcanzan bajas frecuencias de curación. El curso prolongado de la enfermedad lleva a la remisión del BTD solo en aproximadamente un tercio de los casos. Por otro lado, los ATS son incapaces de curar por sí solos el hipertiroidismo nodular tóxico, todo lo cual ha llevado al ^{131}I a ocupar la primera línea de tratamiento en el hipertiroidismo y durante su recurrencia (BahnChair y col., 2011; Franklyn y col., 2012).

El ^{131}I tiene las ventajas de proporcionar una cura efectiva del hipertiroidismo, mediante un método fácil de administrar, que no requiere de hospitalización, con una reducción significativa del tamaño del bocio. Tiene indicación directa en los casos con intolerancia a ATS, sobre todo con agranulocitosis o disfunción hepática inducida por ATS y elevado riesgo quirúrgico. En cuanto a las desventajas, se reconocen la lenta inducción del eutiroidismo, la potencial aparición de hipotiroidismo permanente en más del 60 % de los casos, el probable empeoramiento de la oftalmopatía, y las necesidades de diferir el embarazo hasta 6 meses después de su administración, así como cumplir las indicaciones de protección contra la radiación (American Thyroid Association Task force on Radioiodine Safety y col., 2011).

Las primeras publicaciones de tratamientos exitosos de hipertiroidismo con radioyodo fueron los trabajos presentados por Hamilton y Hertz en 1942. El Dr. Chapman trató el primer paciente usando solamente radioyodo sin yoduro de potasio el 18 de mayo de 1943 publicando sus

resultados en 1946. Desde ese tiempo hasta nuestros días el uso del ^{131}I ha ido en aumento, siendo uno de los tratamientos más exitosos en el hipertiroidismo de Graves.

Se ha puesto mucho esfuerzo en lograr el eutiroidismo del paciente utilizando la dosis más apropiada del radioyodo. Los protocolos usados incluyen dosis bajas repetidas de 2 mCi, dosis fijas de 5 o 10 mCi y dosis calculadas en base al tamaño de la tiroides y al porcentaje de captación de ^{131}I (Means, 1948; Meier 2002).

Hoy se defienden los protocolos con dosis fijas entre 10 y 15 mCi, por encima de los que las calculan según el volumen glandular a razón de 80 microcurios (μCi) por gramo de tejido tiroideo (Santos y col., 2012).

6. RADIOPROTECCIÓN

La Protección Radiológica es una ciencia cuya finalidad es la protección de las personas y del medio ambiente frente a los riesgos ocasionados por el uso de las radiaciones naturales, ya sean procedentes de fuentes radiactivas o bien de generadores de radiaciones ionizantes.

Los primeros acuerdos sobre protección radiológica fueron propuestos por un organismo internacional independiente no gubernamental, denominado entonces "Comisión Internacional de Protección contra los rayos X y el Radio", en 1928, posterior al segundo Congreso Internacional de Radiología. En el año 1950 se reestructuró esta Comisión y pasó a denominarse "Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP)", nombre con el que se la conoce en la actualidad. Con el paso de los años, esta Comisión ha ido ampliando su campo de actuación a fin de tener en cuenta el creciente uso de las radiaciones ionizantes y también de las prácticas que comportan la generación de radiaciones ionizantes y de materiales radiactivos.

Actualmente está generalizada la existencia de normas de protección radiológica en la mayoría de los países, basándose en las recomendaciones dictadas por la ICRP. Ello permite un elevado nivel de homogeneidad en los criterios de protección radiológica reflejados en la legislación de la mayoría de países.

Para conseguir cumplir el objetivo fundamental de la Protección Radiológica se establecen tres principios básicos (R.D. 815/2001):

- 1 Justificación: Toda actividad que pueda incrementar la exposición a radiaciones ionizantes debe generar el suficiente beneficio neto a los individuos expuestos o a la sociedad como para compensar el perjuicio debido a la exposición a la radiación.
- 2 Optimización: Para cualquier fuente de radiación, la dosis individual, el número de personas que puedan quedar expuestas, y la probabilidad de verse expuestas, deben mantenerse tan bajas como sea razonablemente posible, teniendo en cuenta consideraciones sociales y económicas (criterio “ALARA”: “As Low As Reasonably Achievable”).
- 3 Limitación de dosis: La exposición individual a la totalidad de las fuentes de radiación susceptibles de control ha de estar sujeta a límites en la dosis recibida. Los límites son distintos para el público y para los trabajadores profesionalmente expuestos. Una persona se considera profesionalmente expuesta si como consecuencia de su actividad laboral, está expuesta a radiaciones ionizantes con probabilidad de recibir 1/10 de los límites de dosis. El resto de las personas se consideran miembros del público.

La limitación de los efectos provocados por las radiaciones ionizantes se consigue evitando las exposiciones no justificadas y manteniendo tan

bajas como sea posible las justificadas. La aplicación de estos principios constituye la base para establecer unas medidas de protección que deben asegurar un riesgo individual justificado por el beneficio obtenido y adicionalmente mantener unos niveles totales de exposición a las radiaciones lo más bajos posibles. La dosis de radiación recibida por un individuo al permanecer en las proximidades de un emisor o generador de radiaciones ionizantes depende de tres factores (Acosta y Cañete, 2007):

1. El tiempo de permanencia: cuanto mayor sea el tiempo de permanencia en las proximidades de una fuente de radiación ionizante, mayor será la radiación recibida.
2. La distancia entre la fuente y el individuo: la exposición a radiaciones ionizantes disminuye a razón del cuadrado de la distancia.
3. La materia interpuesta entre la fuente y el punto a proteger: el blindaje. La atenuación depende de la densidad, del espesor del material absorbente y de la energía de la radiación (Figura 12).

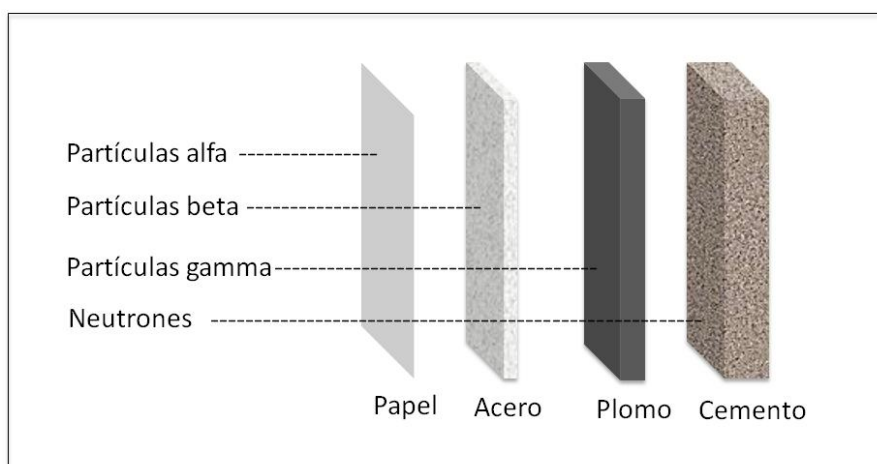


Figura 12: Tipos de blindajes para atenuar los diferentes tipos de radiaciones. Mientras que las partículas alfa se detienen con una hoja de papel las partículas beta la atraviesan y se detendrían con acero, las partículas gamma con plomo y los neutrones con grandes espesores de hormigón o cemento.

En la Tabla 5 se muestran los valores de límites de dosis para público y trabajadores actualmente vigentes en España.

	LÍMITE DE DOSIS		
	Trabajadores		Público
Dosis Efectiva	50 mSv/año; 100 mSv en 5 años		1 mSv/año
Dosis Equivalente	Cristalino	150 mSV/año	15 mSv/año
	Piel	500 mSV/año	50 mSv/año
	Manos y pies	500 mSV/año	50 mSv/año

Tabla 5: Límite de dosis para trabajadores expuestos y miembros del público. Límite de dosis efectiva y dosis equivalente en cristalino, piel y extremidades de los trabajadores profesionalmente expuestos y de los miembros del público.

Además de la irradiación de las personas a causa de fuentes externas, el riesgo de las radiaciones se extiende de igual forma a las contaminaciones internas o a las incorporaciones de ciertos elementos radiactivos al organismo.

La vía principal de incorporación al organismo de sustancias radiactivas son la inhalación de partículas o aerosoles y la ingestión, especialmente por el agua. También puede ser a través de vías directas como la piel o las heridas. El camino que toman en el organismo las sustancias radiactivas depende principalmente de su forma y comportamiento químico y sus consecuencias pueden resultar desde irrelevantes hasta mortales. Tras entrar en el organismo, las sustancias radiactivas sufren una fase de depósito cercano a la zona de incorporación desde la que se produce un proceso de difusión hacia los líquidos extracelulares como la sangre y la linfa. Los caminos prioritarios de esta absorción son la membrana pulmonar y el intestino delgado. Una vez en la sangre, se produce una distribución al conjunto del organismo en la que el

material radiactivo o bien se fija por afinidad a algún tejido concreto o bien queda retenido en los líquidos intra o extracelulares. La función que estima la evolución de un compuesto radiactivo en el organismo viene definido por un modelo metabólico concreto para cada radionucleido, desde su incorporación hasta su excreción. La vía principal de excreción suele ser heces y de forma muy especial la orina. Probablemente el modelo de incorporación más conocido dentro del mundo de la medicina y empleado con enorme éxito en el tratamiento de ciertas patologías tiroideas, es el del ^{131}I (CSN, 2013).

La determinación de la dosis interna como consecuencia de la incorporación de sustancias radiactivas al organismo es mucho más compleja que en el caso de la dosis externa, porque además de las circunstancias y características químicas del elemento en cuestión hay que conocer también su modelo biocinético y estimar el depósito del radioelemento en los tejidos, bien por medidas directas en contadores o bien mediante muestras biológicas. La ciencia encargada de estimar dichas dosis, ya sean internas o externas, es la Dosimetría y cuando su aplicación es la Protección Radiológica, su objetivo es el de constatar que se cumplen las limitaciones de dosis establecidos en la normativa vigente y que no se están asumiendo riesgos inaceptables en las exposiciones a radiaciones ionizantes.

En el ámbito hospitalario y concretamente cuando hablamos de tratamientos con altas dosis de ^{131}I en cáncer de tiroides, la contaminación externa e interna es un riesgo potencial para el personal que atiende al paciente una vez ingresado después de recibir la administración de la dosis. Es durante este tiempo cuando existe el mayor potencial para la contaminación y problemas de exposición a la radiación (Ibis y col., 1992; Thompson, 2001; Pancillo y col., 2005).

Los elementos radiactivos de alta radiotoxicidad y largo periodo de semidesintegración, como es el caso del ^{131}I , son capaces de mantenerse mucho tiempo en nuestro entorno por lo que una vez que han cumplido su función diagnóstica o terapéutica y han pasado a ser un residuo, pueden aparecer de nuevo en lugares no deseados si no se controla convenientemente su tratamiento. Para evaluar la magnitud de problemas potenciales asociados con dosis terapéuticas de ^{131}I , debemos recordar el comportamiento biológico de ^{131}I en forma de yoduro sódico. En la administración de la dosis, el compuesto radiactivo es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal y es distribuido en el fluido extracelular del cuerpo, concentrándose en el tejido tiroideo remanente, el estómago, y las glándulas salivales, con una porción recirculada nuevamente a estos tejidos. Para la mayoría de los pacientes, el 35 %-75 % de la dosis administrada puede esperarse que sea excretada en la orina, transpiración y saliva dentro de las primeras 24 a 48 horas después de la administración del radioyodo.

El ingreso hospitalario del enfermo está motivado por la necesidad de aplicar las normas de radioprotección enfocadas tanto a reducir la exposición del personal cercano como a controlar y gestionar sus excretas radiactivas. El paciente debe estar aislado en una habitación adaptada a este procedimiento y además debe recogerse su orina, ya que es la vía de eliminación principal del ^{131}I que no se ha fijado en el tejido tiroideo residual o en el tumor. El ingreso del paciente durante 48-72 h, depende de la dosis administrada (30-50 mCi a 200 mCi; Bal y col., 2004), de la función renal y del procedimiento de alta establecido por el servicio de Protección Radiológica del centro sanitario.

Como norma habitual, un paciente es dado de alta cuando la tasa de exposición a 1 m de distancia es inferior a 30-60 $\mu\text{Sv/h}$, que es aproximadamente el valor de tasa de dosis correspondiente a una actividad

administrada de 800 MBq (21,6 mCi). Se tendrán en cuenta además las restricciones de dosis propuestas por “Safety Reports Series” nº 63 de IAEA.

El ^{131}I emite radiación beta y gamma. Su efecto terapéutico se debe a la radiación beta, mientras que la radiación gamma emitida, de energía relativamente elevada (364 keV), puede afectar a las personas que están cerca del paciente. Esto hace que sea necesario tomar medidas de protección radiológica en torno al paciente tratado.

Las instalaciones donde se realice la administración de ^{131}I y posterior estancia del paciente deberán formar parte de una instalación radiactiva de Segunda Categoría, y serán adecuadamente clasificadas y señalizadas.

Las habitaciones para hospitalización de estos pacientes suelen estar integradas en los centros junto a las habitaciones convencionales y por tanto deberán tener unos blindajes estructurales necesarios (entre 20 o 30 cm de hormigón) para que no se superen los límites de dosis legalmente establecidos para los trabajadores expuestos de la instalación o personas del público que puedan situarse en las diferentes zonas. Además, deberán disponer de cierto equipamiento de seguridad como mamparas plomadas o sondas de radiación ambiental (Newsome, 2010; Vilasdechano y col, 2014).

En una reciente reunión del grupo Europeo HERCA11 (2011): “*Heads of European Radiological Protection Competent Authorities*” al que pertenece España, se ha aprobado la recomendación de hospitalización y asilamiento de pacientes a los que se les administran actividades superiores a 800 MBq (21,6 mCi).

Para el tratamiento de hipertiroidismo, el rango de actividad administrada es menor y puede variar entre 185 y 800 MBq (entre 5 y 21,6 mCi) de ^{131}I . Los pacientes suelen ser tratados de forma ambulatoria e

informados de unas normas básicas de comportamiento a seguir durante las semanas posteriores a la administración del ^{131}I (American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety y col., 2011). Cuando excepcionalmente se prescriba por el especialista una dosis superior a 800 MBq para un tratamiento de hipertiroidismo se considerará su ingreso hospitalario.

Aunque la proporción de ^{131}I presente en la orina de estos pacientes es muy inferior al de los pacientes tratados por CDT, supera ampliamente los límites de vertido para este elemento. Aun así, esta orina ni se recoge ni se gestiona de ninguna manera.

La severidad de los incidentes por ^{131}I puede ser diversa. No obstante, el principal inconveniente de los tratamientos con este elemento, desde el punto de vista de la protección radiológica, son los posibles efectos por las excretas de los paciente tratados (orina) sobre los miembros del público, ya sea por exposición directa si se trata de algún familiar o por el vertido directo a la red de alcantarillado (Al-Shakhrah, 2008; Dewji y col., 2015). La capacidad del yodo para ser incorporado al organismo humano es muy alta al igual que su radiotoxicidad por ingestión e inhalación, por lo que las restricciones en la gestión de sus residuos es mucho mayor que en el resto de radiofármacos empleados con fines médicos. Como medida de seguridad la normativa establece una limitación anual de actividad de 1 GBq y una concentración máxima de vertido a la red de acantarillado (R. D. 783/2001) que para el caso concreto del ^{131}I es de 75 Bq/l.

Una planificación cuidadosa, educación de seguridad radiológica adecuada para el personal ocupacionalmente expuesto y medidas preventivas apropiadas pueden minimizar problemas potenciales asociados a tales terapias (IAEA, 2002). En cualquier caso el sistema empleado para gestionar las orinas radiactivas representa el principal elemento de

seguridad con que cuentan las unidades de tratamiento de terapia metabólica para limitar los efectos del ^{131}I sobre los miembros del público.

7. GESTIÓN DE RESIDUOS RADIATIVOS

Residuo Radiactivo es cualquier material o producto de desecho, para el cual no está previsto ningún uso, que contiene o está contaminado con radionucleidos en concentraciones o niveles de actividad superiores a los establecidos por el Ministerio de Industria y Energía, previo informe del Consejo de Seguridad Nuclear (RD 783/2001).

7.1 Actual sistema de eliminación de excretas radiactivas

El único método empleado y conocido hasta el momento para gestionar las orinas radiactivas procedentes de tratamientos de terapia metabólica con ^{131}I en centros sanitarios es el envejecimiento radiactivo empleando varios tanques de almacenamiento de grandes dimensiones situados habitualmente en los sótanos de los hospitales y protegidos por muros de hormigón o paredes blindadas con varios centímetros de plomo (Figura 13) (Ravichandran y col., 2011). Un inconveniente añadido a este sistema de gestión es la conexión mediante tuberías de los depósitos de almacenamiento y las habitaciones de tratamiento para el trasvase de la orina radiactiva. Además de la necesidad, el coste y la dificultad de tener que ser blindadas con espesores considerables de plomo, debe asegurarse que en ningún punto del recorrido se pueda acumular la mínima cantidad de orina.

La ubicación de estas salas donde se protegen los depósitos debe planificarse cuidadosamente durante la construcción del hospital tanto por su considerable tamaño como por el riesgo radiológico que entrañan. Deben ser instaladas en zonas restringidas con un acceso lo más limitado posible al tránsito habitual del personal sanitario. Sin embargo, tampoco pueden estar

muy lejos de las habitaciones de aislamiento por el riesgo y coste de las conexiones blindadas entre ellas.

El proceso de envejecimiento de la orinas radiactivas consiste en mantener uno o varios depósitos de varios metros cúbicos en fase de llenado mientras otros tantos se encuentran llenos y cerrados esperando a que su radiactividad decaiga por debajo de los límites legales de vertido. El periodo de almacenamiento puede ser bastante largo (hasta 5 o 6 meses una vez llenado por completo) porque orinas que pueden llevar cierto tiempo envejeciendo en un deposito concreto vuelven a contaminarse con aquellas procedentes del último tratamiento. Por esta razón deben instalarse suficientes depósitos de llenado capaces de almacenar las orinas de los tratamientos recogidos durante los 5 o 6 meses que tardan en decaer los depósitos cerrados.

Este modo de funcionamiento resulta poco eficiente como método de gestión, puesto que ni optimiza el tiempo de almacenamiento ni el volumen de los residuos generados, lo cual representa por sí mismo una incongruencia con las normas básicas en el uso y manipulación de las sustancias radiactivas.

Resulta evidente que la implantación de una unidad de tratamiento con ^{131}I es realmente complicada para un centro sanitario si no se ha planificado durante su construcción y es la razón principal del reducido número de centros que ofrecen este servicio a pesar de sus excelentes resultados terapéuticos.

Este sistema de almacenamiento tiene inconvenientes tales como la necesidad de disponer de habitaciones adaptadas y tanques plomados de gran capacidad, pero sobre todo el riesgo tanto de exposición como de accidente radiológico que conlleva que las excretas radiactivas permanezcan en los tanques durante largos periodos de tiempo.



Figura 13: Sistema convencional de envejecimiento para el ^{131}I procedente de los pacientes de cáncer de tiroides. Consta de varios tanques, unos de llenado y otros de almacenamiento para poder gestionar las orinas procedentes de los pacientes tratados con ^{131}I . El periodo de envejecimiento puede llegar a ser de hasta 5 o 6 meses (Hospital La Paz, Madrid).

8. COMPOSICIÓN DE LA ORINA

La orina es en su mayoría agua, un 95 %. Además está compuesta en un 2 % de sales minerales entre las que podemos encontrar cloruros, fosfatos, sulfatos y sales amoniacales y en un 3 % de sustancias orgánicas como ácido úrico, urea (una sustancia que se produce durante el metabolismo de las proteínas y que constituye nuestro principal producto de excreción), ácido hipúrico y creatinina. Puede contener también pequeñas cantidades de células y proteínas, entre ellas hormonas. Nuestro organismo elimina 1,5 litros de orina al día aproximadamente (Rose y col., 2015).

8.1 Formación de la orina

El proceso más importante que ocurre en el riñón es la formación de la orina (Figura 14), que comienza cuando la arteria renal entra en el riñón

por la pelvis renal. Su sangre lleva las sustancias de desecho que recoge por el cuerpo. Posteriormente la arteria se ramifica y se dirige hacia la zona de la corteza renal. Allí da lugar a multitud de glomérulos, que son una especie de «grumos» formados por capilares.

Parte del plasma sanguíneo sale del glomérulo y penetra en la nefrona. El plasma va recorriendo todos los túbulos que forman la nefrona, a fin de que las sustancias útiles que han pasado a su interior sean devueltas a la sangre. Las sustancias de desecho, en cambio, quedan en el interior de la nefrona y dan lugar a la orina. La orina de cada nefrona llega al túbulo colector y se dirige a la pelvis renal, de donde sale a través del uréter hacia la vejiga y hacia el exterior.

El riñón es capaz de controlar la concentración de la orina y de este modo regula la concentración de los líquidos internos. Cuando el organismo está bien hidratado, la orina que se produce es bastante diluida y contiene mucha agua. En cambio, cuando el organismo dispone de poca agua, la orina está muy concentrada, pues la nefrona devuelve a la sangre buena parte del agua que entra en su interior, para no perderla.

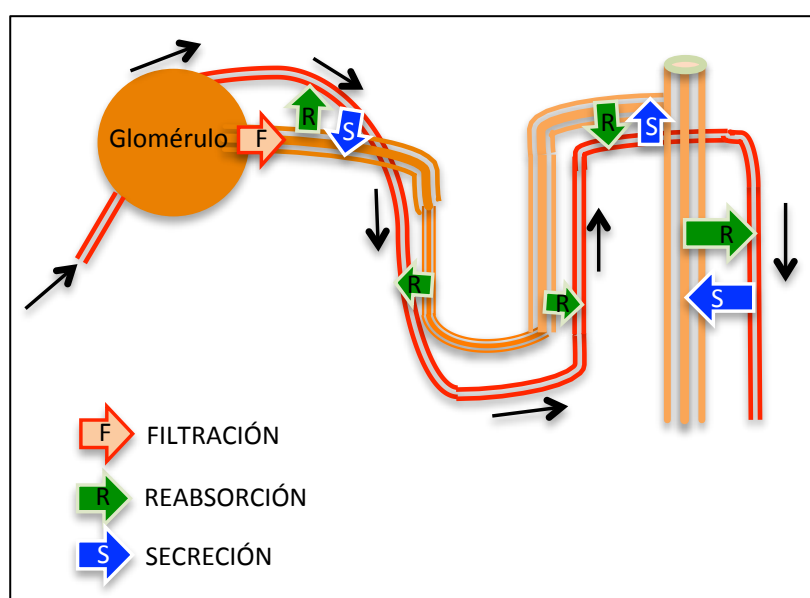


Figura 14: Formación de la orina. La sangre llega hasta las nefronas donde se produce el proceso de formación de la orina, que consta de tres etapas: filtración, reabsorción tubular y secreción tubular.

9. EXTRACCIÓN EN FASE SÓLIDA (SPE)

Las biomoléculas presentan una serie de propiedades físicas (tamaño, estructura y carga, entre otras), químicas (presencia de determinados grupos funcionales) y biológicas (capacidad de unirse específicamente a ligandos) que se emplean habitualmente para aislarlas del resto de las presentes en una muestra.

Una de las herramientas más útiles para aislar un compuesto químico de una mezcla es la extracción en fase sólida (Solid-Phase Extraction, SPE). La SPE es una técnica de extracción basada en la partición selectiva de uno o más compuestos entre dos fases, una de las cuales es un material adsorbente sólido (Fritz, 1999). La segunda fase es casi siempre un líquido, aunque también puede ser una emulsión, un gas o un fluido supercrítico.

El objetivo principal de la SPE es la retención selectiva de uno o varios componentes de una mezcla y la consiguiente eliminación de la matriz interferente. La separación depende fundamentalmente de la elección del sólido adsorbente (fase estacionaria) y de los disolventes empleados en el proceso. Después de considerar la naturaleza química de los componentes de la muestra y del disolvente en el que se encuentran, se debe elegir un adsorbente sólido de actividad y tamaño de partícula adecuado.

Los beneficios reales de la SPE se logran cuando la fase estacionaria se encuentra eficientemente empaquetada en un cartucho o columna, formando un lecho uniforme que permita una distribución de flujo adecuado. El lecho cromatográfico debe ser homogéneo y estar libre de huecos o canales para asegurar la eficiencia del contacto con la muestra. Si fuera

necesario, se puede emplear un disolvente adecuado para equilibrar y limpiar el material.

A continuación, la mezcla a separar se introduce en el cartucho por gravedad, por presión positiva o por vacío, a una velocidad de flujo controlada. Al hacer pasar la mezcla a través de este lecho, la SPE se convierte en una forma de cromatografía en columna que sigue los principios de la cromatografía líquida (Wells, 2003).

La naturaleza y las propiedades de la fase estacionaria son muy importantes para la retención efectiva de las especies de interés, por lo que la elección cuidadosa del material adsorbente es fundamental en el desarrollo de la metodología SPE. En la práctica, los principales requisitos que debe cumplir la fase estacionaria son: (1) la posibilidad de extraer selectiva y cuantitativamente el compuesto de interés en un amplio rango de pH, (2) alta capacidad de retención, (3) regenerabilidad y (4) fácil accesibilidad del analito a los sitios de unión.

Las dificultades en la técnica SPE surgen principalmente de la elección inadecuada de la fase estacionaria, del pobre empaquetamiento del adsorbente en la columna, del empleo de una cantidad de fase sólida insuficiente para el tamaño de la muestra y de la utilización de velocidades de flujo excesivas, que no permiten la interacción entre los componentes de la muestra y el relleno.

Por otro lado, las ventajas de la extracción en fase sólida frente a otras técnicas de procesamiento de muestras son:

- Bajo coste debido al escaso consumo de disolventes y al empleo de un aparataje mínimo.
- Alta recuperación de la muestra.

- Protocolo rápido con pocos pasos a realizar.
- Procedimiento seguro que minimiza la exposición a posibles compuestos tóxicos y que evita el uso de material de cristal.
- Reducción de la degradación de muestras lábiles.

9.1 Protocolo de la técnica SPE

El proceso de extracción en fase sólida consta de varias etapas. En primer lugar es necesario trasvasar una pequeña cantidad del material sorbente sólido a una columna o a un cartucho, y a continuación se acondiciona el relleno con el disolvente adecuado. Tras la carga de la muestra en el cartucho y la consiguiente fijación selectiva de los analitos sobre la fase estacionaria, se suele llevar a cabo un proceso de lavado para eliminar aquellos compuestos interferentes que hayan podido quedar retenidos de forma inespecífica en el lecho. Finalmente, los analitos pueden ser desorbidos (eluidos) si fuera necesario para la aplicación.

La siguiente sección describe con más detalle los pasos que deben realizarse en los protocolos de extracción en fase sólida (Wells, 2000). Hay ciertas aplicaciones en las que algunos de los pasos descritos aquí pueden omitirse, con lo que el procedimiento se simplificaría:

1- Pretratamiento de la muestra

La muestra a procesar se encuentra en estado sólido en muchas ocasiones. En estos casos, el primer paso consiste en la homogeneización o en la disolución del sólido y posterior extracción de los componentes en un disolvente adecuado. Asimismo, puede ser necesario el ajuste del pH de la muestra para controlar la retención de los compuestos sobre la fase sólida.

2- Acondicionamiento del cartucho

Suele ser recomendable acondicionar el sorbente SPE antes de su uso siguiendo los procedimientos marcados por el fabricante o empleando el disolvente en el que se encuentra la muestra (en el caso de muestras acuosas, agua). El acondicionamiento con disolventes orgánicos es necesario para obtener resultados reproducibles en el caso de sorbentes de fase reversa. Sin este paso, los disolventes acuosos no pueden penetrar los poros del material y humedecer su superficie, con lo que solo una pequeña fracción de la superficie está disponible para interaccionar con el analito. El acondicionamiento completo de un cartucho de fase reversa incluye un paso de solvatación con un disolvente orgánico y otro paso de equilibrado con agua o con una disolución acuosa tampón. Este proceso puede omitirse en otros sorbentes si no se observa variación en la retención del componente de interés sobre la fase estacionaria acondicionada o sin acondicionar.

3- Carga de la muestra sobre el cartucho SPE

La cantidad de material contenido en una columna SPE debe ser capaz de retener cuantitativamente los componentes de interés existentes en la muestra aplicada. Asimismo, se debe aplicar un flujo de paso de la muestra a través de la columna lo suficientemente lento para que permita la interacción entre los analitos y la fase sólida. La carga de la muestra generalmente se realiza a flujos menores de 10 ml/min, aunque en aplicaciones en las que hay intercambio iónico, se recomiendan flujos menores (1-2 ml/min).

4- Elución de los analitos

Si fuera necesario para la aplicación deseada, los componentes de interés que quedan retenidos en el cartucho SPE pueden recuperarse finalmente haciendo pasar por la columna un disolvente de mayor fuerza

eluotrópica. En este caso, el volumen y el flujo empleado en la elución deben controlarse de manera precisa para poder obtener resultados reproducibles.

9.2 Tipos de retención en la extracción por fase sólida

Las interacciones entre la fase estacionaria y los componentes de una muestra pueden ser de tres tipos: iónicas, apolares y polares (Fritz, 1999).

9.2.1 Intercambio iónico

Los compuestos iónicos están formados por iones cargados positivamente (cationes) e iones cargados negativamente (aniones). Dichos iones están unidos entre sí principalmente por las fuerzas electrostáticas generadas por la atracción entre la carga negativa de los aniones y la carga positiva de los cationes (enlace iónico).

La solubilidad de los compuestos iónicos es mayor en disolventes polares, como por ejemplo el agua. Cuando los compuestos iónicos están disueltos, los iones se disocian y se dispersan uniformemente en la fase líquida. Además, tanto aniones como cationes están solvatados por moléculas de disolvente. Los cationes son atraídos hacia los átomos de oxígeno del agua, mientras que los aniones lo son por los átomos de hidrógeno (Helfferrich, 1962; Manahan, 2007), como se ve en la Figura 15.

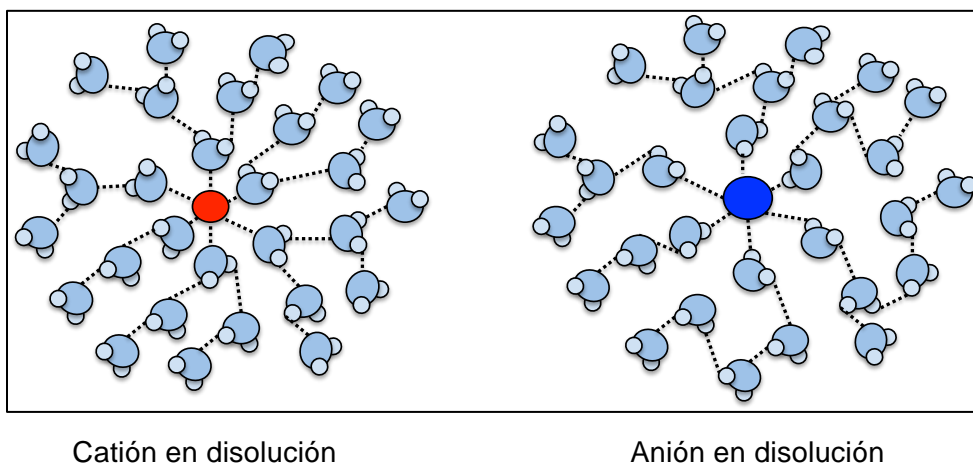
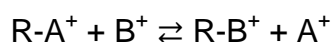


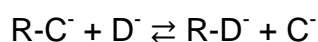
Figura 15: Iones en disolución. Los iones de los compuestos iónicos (aniones y cationes) están rodeados por moléculas de agua cuando se encuentran disueltos en medio acuoso.

El intercambio iónico es un fenómeno que implica el intercambio reversible de iones presentes en una disolución con los contraiones lábiles del material sólido intercambiador. Un intercambiador iónico se define como un material sólido que contiene posiciones fijas cargadas positiva o negativamente, las cuales están neutralizadas por los correspondientes contraiones. Los contraiones son iones lábiles y en una disolución electrolítica pueden intercambiarse por una cantidad estequiométricamente equivalente de iones de carga de igual signo (Lucy y Hatsis, 2004).

Una reacción de intercambio catiónico se puede representar de la siguiente manera:



Mientras que una reacción de intercambio aniónico se representa de la forma:



En ambos procesos el intercambiador iónico sólido (R) contiene un ion lábil, A^+ o C^- , que al entrar en contacto con la disolución es intercambiado por el ion presente en la disolución, B^+ o D^- respectivamente. Salvo excepciones, el proceso de intercambio iónico es reversible. Así, el intercambiador puede regenerarse si se pone en contacto con una disolución que contenga el ion inicial en exceso.

El intercambio iónico consiste en una redistribución de los iones lábiles entre el líquido presente en los poros del intercambiador y la disolución externa, por lo que no hay un cambio apreciable en la estructura del intercambiador. Por tanto, el intercambio iónico no deja de ser un proceso de difusión de especies que depende de la movilidad de los iones

lábil y no hay una verdadera reacción química, lo que explica, por otra parte, la baja energía derivada del proceso (menos de 2 kcal/mol).

La estructura de los intercambiadores iónicos consiste en un polímero en el cual un grupo funcional iónico ha sido inmovilizado de manera permanente. Este ion no se puede quitar o reemplazar, pertenece a la estructura de la resina. Para mantener la neutralidad eléctrica de la resina, cada uno de estos iones fijos está neutralizado por un contraion de carga opuesta. Este contraion desplazable puede entrar o salir de la resina. Existen numerosos materiales resinosos o poliméricos utilizados en la elaboración de dichas fases estacionarias, así como distintos grupos funcionales que proveen propiedades de intercambio iónico (Perez y col., 2006). Sin embargo, el principio fundamental es el mismo: la fase estacionaria de intercambio iónico consta de una estructura porosa (generalmente, cadenas de polímeros entrelazadas) que contiene cargas fijas, neutralizadas con cargas opuestas móviles. La función de las cargas fijas es repeler iones de carga similar mientras que la fase estacionaria permanece permeable a iones de carga opuesta.

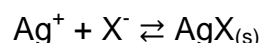
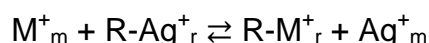
Las fases estacionarias en la cromatografía de intercambio iónico se pueden dividir en aniónicas y catiónicas, las cuales contienen grupos funcionales con carga positiva y negativa, respectivamente.

Una vez que la fase estacionaria de intercambio aniónico se encuentra en contacto con la muestra, los aniones desplazables que ésta contiene pueden ser reemplazados por aniones presentes en la muestra (Choi, 2002). La parte catiónica de la fase estacionaria, por otro lado, impide el intercambio de las especies positivamente cargadas de la muestra. Es así como las fases estacionarias aniónicas permiten el paso de aniones a la vez que obstaculizan el intercambio de cationes. Los grupos funcionales fijos más frecuentes en los intercambiadores aniónicos son los compuestos de

amonio cuaternario y las aminas terciarias: $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, $-\text{NH}_3^+$, $-\text{NH}_2\text{R}^+$ (Nevárez y Elizabeth, 2009).

Las resinas de intercambio catiónico operan de igual forma, pero al tener cationes móviles y aniones fijos, ésta permite el intercambio de especies con carga positiva. Los grupos funcionales de intercambio catiónico más comunes son el grupo sulfonato (Shin y col., 2010) y el grupo carboxilato (CIDL, 1999): R-SO_3^- y R-COO^- . Estos grupos funcionales con carga negativa deben estar unidos a contraiones de carga positiva que sean fácilmente desplazados por los cationes de interés existentes en la muestra a purificar. Sin embargo, los aniones de la muestra y de la fase móvil, así como las moléculas de agua no interaccionan con la fase estacionaria.

La eliminación selectiva de haluros de una muestra puede realizarse mediante la precipitación de estos aniones con los contraiones de un cartucho de intercambio catiónico (Razpotnik y col, 2003). Por ejemplo, si se hace pasar una disolución que contenga haluros por un cartucho de intercambio catiónico en el que el contraion es el catión plata (Ag^+), se producen los siguientes equilibrios:



Los cationes de la mezcla (M^+_m) desplazan al catión de plata, que está débilmente unido a la resina (Ag^+_r). La plata liberada se combina inmediatamente con los aniones haluro de la muestra para formar un precipitado. Los aniones que forman sales insolubles con la plata se eliminan cuantitativamente de esta manera, como por ejemplo el cloruro, el bromuro y especialmente el yoduro. Debido a la rápida formación de hidróxido de plata en condiciones básicas, el pH de las muestras debe estar por debajo de 8 para una eliminación efectiva de los haluros.

La Figura 16 representa esquemáticamente resinas intercambiadoras de cationes y de aniones consistentes en un esqueleto polimérico poroso a través del cual penetran los componentes de la muestra. Los iones fijos de los intercambiadores catiónicos suelen ser sulfonatos (SO_3^-) unidos al esqueleto polimérico. En esta imagen, los contraiones desplazables son cationes sodio (Na^+). Las resinas intercambiadoras de aniones tienen un esqueleto semejante, y en este caso el grupo funcional unido a la estructura polimérica es un amonio cuaternario, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$. Los iones móviles de la resina intercambiadora de aniones son aquí iones cloruro (Cl^-). La forma cloruro es la más habitual en las resinas intercambiadoras de aniones comerciales. Cada ion que entra en la resina produce la salida de otro ion de misma carga para mantener la neutralidad eléctrica (Choi, 2002).

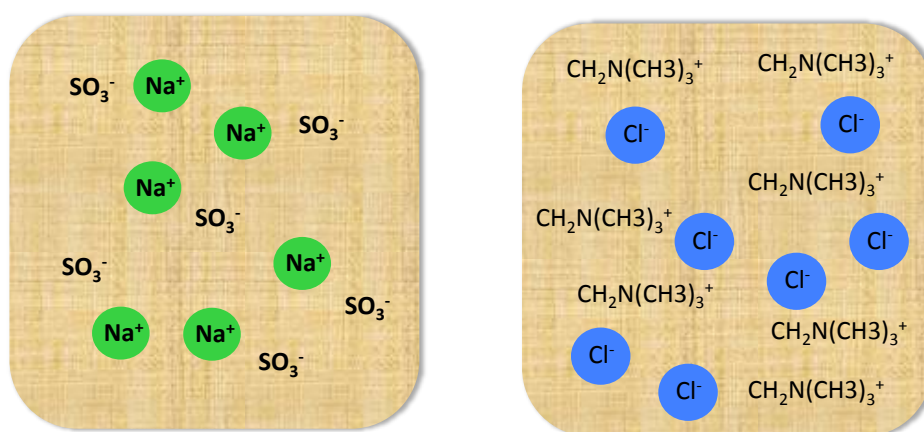
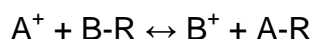


Figura 16: Representación esquemática de resinas intercambiadoras de cationes (izquierda) y de aniones (derecha). En el caso de la resina intercambiadora de cationes el ion inmovilizado es el SO_3^- y el contraion desplazable es el Na^+ . Para la resina intercambiadora de aniones el ion inmovilizado es $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ y el contraion desplazable es el Cl^- .

Se define como capacidad de la resina al valor de la concentración de iones que pueden ser retenidos por una unidad de peso de resina y suele expresarse como miliequivalentes de soluto retenidos por gramo de resina seca (meq/g) (Aguilar y Carreras, 2002). La capacidad de una resina es una propiedad que hace referencia al número de grupos ionogénicos por unidad

de masa o por volumen de intercambiador. Esta propiedad es independiente del tamaño de partícula, de la naturaleza del ion y de las condiciones experimentales.

Cuando se estudian los intercambios iónicos, se asume que existe un equilibrio entre la disolución y el adsorbente en todo momento y que los efectos de dispersión-difusión son insignificantes (Alchin D, 2011). Si se considera la reacción de cambio entre dos cationes monovalentes A^+ y B^+ (intercambio monovalente), donde R representa la resina adsorbente de intercambio catiónico, el intercambio estaría representado como (Grágeda y Grágeda, 2006; Manahan, 2007):



Alcanzándose el equilibrio cuando: $K_{A/B} = [B^+](A)/[A^+](B)$, donde $[A^+]$ y $[B^+]$ representan las actividades respectivas de los iones en la disolución y (A) y (B) las fracciones molares de los iones adsorbidos por la fase sólida o las fracciones equivalentes del ion en el cambiador. Los valores (A) y (B) para el medio de intercambio son, en cualquier instante, función de las reacciones de equilibrio químico entre la fase estacionaria y la muestra. $K_{A/B}$ es la constante o coeficiente de selectividad que expresa la fuerza de enlace de un cambiador en relación a dos cationes.

El intercambio de iones entre un material sólido y una disolución es una reacción reversible y estequiométrica. Generalmente, el intercambiador iónico presenta una preferencia marcada por uno de los dos iones y esta selectividad es la que determina la dirección que tomará la reacción. La selectividad depende de los siguientes factores (Camel, 2003):

- Cantidad y tipo de material de retención (fase estacionaria).
- Superficie específica de la fase estacionaria.

- Densidad de carga de la fase estacionaria.
- La concentración del ion. Según la ley de acción de masas, aquel ion que se encuentre en mayor cantidad, será el que se retendrá preferencialmente.
- Carga de los iones. Los iones con carga mayor son retenidos con mayor firmeza por la resina. Esto se debe al efecto conocido como electroselectividad, por el que un intercambiador iónico tiene más afinidad por el ion de mayor carga, viéndose acentuado este efecto con la dilución de la disolución.
- El radio iónico. A mayor tamaño de radio iónico, mayor es la retención, ya que el ion estará menos hidratado. Esto se debe a que los iones muy solvatados provocan un hinchamiento excesivo de la resina que conduce a la desestabilización de su estructura. Por tanto, la entrada de iones poco hidratados en la resina está favorecida.
- Efecto tamiz. Aunque los iones de mayor radio desplazan de la resina a los pequeños, en las resinas se da otro efecto paralelo conocido como efecto tamiz, por el cual iones orgánicos de radio muy grande o complejos inorgánicos pueden verse excluidos de la resina. Este efecto se debe a que el tamaño de la matriz puede ser demasiado pequeño como para albergar al ion, aunque en general es poco pronunciado en las resinas de intercambio iónico debido a la variabilidad de su tamaño de poro.

Gracias a la diferencia de afinidad entre varios iones, las resinas intercambiadoras de iones pueden servir para la retención selectiva de iones existentes en la muestra (Tabla 6) (Weber, 2003).

CATIÓN	ANIÓN
Hierro Fe^{+3}	Cromato CrO_4^{-2}
Aluminio Al^{+3}	Sulfato SO_4^{-2}
Plomo Pb^{+2}	Sulfito SO_3^{-2}
Bario Ba^{+2}	HPO_4^{-2}
Estroncio Sr^{+2}	CNS^-
Cadmio Cd^{+2}	CNO^-
Níquel Ni^{+2}	Yoduro I^-
Zinc Zn^{+2}	Nitrato NO_3^-
Cobre Cu^{+2}	Bromuro Br^-
Hierro Fe^{+2}	Cianuro CN^-
Manganeso Mn^{+2}	Nitrito NO_2^-
Calcio Ca^{+2}	Cloruro Cl^-
Magnesio Mg^{+2}	Bicarbonato HCO_3^-
Potasio K^+	HSiO_3^-
Amonio NH^+	Hidróxido OH^-
Sodio Na^+	Fluoruro F^-
Hidrógeno H^+	
Litio Li^+	

Tabla 6: Orden de selectividad decreciente de los iones en resinas de intercambio iónico, a igual concentración de la especie en disolución. Esta selectividad depende de la carga, del radio iónico y de la concentración de los iones.

9.2.2 Interacciones polares

La polaridad de una molécula es la capacidad que tiene ésta para ejercer interacciones de naturaleza electrostática, debidas a una distribución asimétrica de las cargas eléctricas entre sus átomos (Stahl, 1969). El origen de la polaridad está en la diferencia de electronegatividad entre los átomos de una molécula, siendo la electronegatividad una propiedad que consiste en la capacidad de los átomos de un elemento para atraer hacia sí a los

electrones de los enlaces en los que participa. Cuando la diferencia de electronegatividad entre los átomos enlazados es moderada, los enlaces covalentes presentan una distribución asimétrica de la densidad electrónica. El átomo más electronegativo atrae a los electrones del enlace con mayor fuerza que el otro átomo y ello da lugar a que los enlaces presenten polaridad, es decir, diferente densidad electrónica entre los átomos enlazados.

Las interacciones polares que pueden ocurrir entre la fase estacionaria y los compuestos químicos existentes en la muestra incluyen la formación de puentes de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo e interacciones pi. Estas interacciones son frecuentes en grupos amino, hidroxilo y carbonilo, al igual que en anillos aromáticos, dobles enlaces y grupos con heteroátomos como el nitrógeno, el azufre, el fósforo y el oxígeno.

La polaridad de un compuesto viene determinada por el número y naturaleza de los grupos funcionales presentes. Los solutos más polares quedarán más retenidos puesto que se adsorben más firmemente a los centros activos de la fase estacionaria. La fuerza de interacción depende no solo de los grupos funcionales sino también de factores estéricos e isómeros estructurales.

Los materiales adsorbentes deben ser inertes con las sustancias a separar y no actuar como catalizador en reacciones de descomposición. Los dos adsorbentes (fase estacionaria) más ampliamente utilizados en las separaciones de compuestos por polaridad son el gel de sílice (SiO_2) y la alúmina (Al_2O_3), ambos de carácter polar.

La alúmina anhidra se utiliza para separar compuestos relativamente apolares (hidrocarburos, haluros de alquilo, éteres, aldehídos y cetonas).

El gel de sílice, también llamado “sílica gel”, es una sustancia química porosa de aspecto cristalino, insoluble en agua, no tóxica e inodora. El gel de sílice es el material más empleado, ya que no se hincha ni se deforma y además posee una buena estabilidad mecánica y térmica. La superficie del gel de sílice se caracteriza por la presencia de grupos silanol (Si-OH), que son intercambiadores iónicos débiles y permiten la extracción de especies iónicas. La retención cuantitativa de los iones depende en gran medida del pH de la muestra, ya que en condiciones ácidas los grupos silanol se encuentran protonados y su capacidad intercambiadora de iones se ve muy reducida.

Este material posee una baja selectividad y tiene tendencia a la hidrólisis a pHs básicos. Por lo tanto, su superficie suele modificarse para obtener sólidos adsorbentes con una mayor selectividad. Dos métodos que se emplean habitualmente para modificar la superficie de la sílica son la inmovilización química y la adsorción física de determinados compuestos orgánicos. En el primer método se forma un enlace químico entre los grupos funcionales de la sílica y los compuestos orgánicos (adsorbente modificado), mientras que en el segundo, el compuesto orgánico es directamente adsorbido sobre la superficie de la sílica (adsorbente impregnado o cargado), ya sea pasando una disolución del reactivo a través de una columna rellena con el adsorbente, o mediante la inmersión del adsorbente en una disolución del reactivo.

9.2.3 Interacciones apolares

Las interacciones apolares se producen entre los residuos hidrocarbonados de los grupos funcionales del sólido adsorbente y los componentes de la muestra (Wells, 2003). Teniendo en cuenta que la mayoría de los compuestos orgánicos posee una estructura apolar, estos pueden ser fácilmente adsorbidos mediante fuerzas de Van der Waals. La excepción la constituyen aquellos compuestos que poseen un gran número

de grupos polares o iónicos, que pueden enmascarar el carácter apolar del esqueleto carbonado.

Adsorbentes típicos con un pronunciado carácter apolar son las sílices modificadas C18 ($-C_{18}H_{37}$) y C8 ($-C_8H_{17}$). Estas resinas muestran, no obstante, una baja selectividad, debido a que sus grupos funcionales, los sustituyentes alquilo, pueden interaccionar con casi todos los analitos apolares. En general, los compuestos apolares presentes en una disolución polar son fácilmente adsorbidos en adsorbentes apolares y eluidos con disolventes apolares.

9.3 Filtración de partículas procedentes de muestras biológicas

Las muestras de procedencia biológica, como por ejemplo plasma u orina, contienen partículas insolubles que deben ser filtradas antes de ser sometidas a una extracción en fase sólida (Mulder, 1991). Este proceso de filtración se realiza para evitar la colmatación de los cartuchos de separación.

La filtración de partículas se define como el proceso de separación de sólidos de un medio acuoso gracias al paso de éste por un medio mecánico poroso, también llamado filtro o tamiz. El tamaño de las partículas a separar es de entre 1 y 100 micras y tiene una amplia gama de aplicaciones tanto a nivel analítico en el laboratorio como a nivel de grandes líneas de producción. La elección del tipo de filtro así como el tamaño del mismo depende de la sustancia a filtrar y del tamaño de partícula que se quiera retener.

Por su parte, la microfiltración es el proceso de extracción de partículas (0,025-10 micras) de los fluidos a través de un medio microporoso como un filtro de membrana. Aunque las micropartículas pueden extraerse con materiales de profundidad o no membranosos, un filtro de membrana

con tamaño de poro definido con precisión puede asegurar la retención cuantitativa. Los filtros de membrana pueden utilizarse para filtración final o prefiltración, mientras que un filtro de profundidad se utiliza generalmente para aplicaciones de clarificación donde no se requiere una retención cuantitativa o como prefiltro para prolongar la duración de una membrana. Los filtros de profundidad y de membrana ofrecen ciertas ventajas y limitaciones. Pueden complementarse entre sí cuando se usan ambos tipos de filtro en un sistema de microfiltración o dispositivo fabricado.

Las diferentes resinas comerciales empleadas en los filtros, aparte de por sus capacidades de resolución, se diferencian por su naturaleza química. Así, existen resinas de origen natural de polisacáridos o dextranos (por ejemplo Sephadex), de origen sintético (por ejemplo Biogel P con geles de poliacrilamida), y de tipo mixto, como el Sephacryl (dextranos entrecruzados con poliacrilamida).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

RESUMEN Y JUSTIFICACIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Las sustancias radiactivas han sido empleadas en medicina desde principios del siglo XX. Actualmente los usos médicos de las radiaciones ionizantes constituyen la mayor fuente de exposición por radiaciones de origen artificial en la población y su uso sigue aumentando. La Medicina Nuclear ha resurgido como especialidad diagnóstica tras un periodo de incertidumbre en el que paulatinamente muchas exploraciones con radiofármacos han sido sustituidas por técnicas de otras disciplinas de Imagen sin la contrapartida de la exposición a radiaciones ionizantes. Gracias a técnicas como la PET (Positron Emission Tomography) la Medicina Nuclear no solo ha invertido esta tendencia sino que ha cobrado un protagonismo que la ha situado casi al nivel de técnicas de imagen consagradas de la Radiología. Por su parte, se ha mantenido desde sus orígenes como técnica de elección y en plena vigencia en ciertos procedimientos de terapia, gracias a sus excelentes resultados.

De todos los procedimientos terapéuticos usados en Medicina Nuclear, los tratamientos con radioyodo constituyen la mayor fuente de exposición para el personal sanitario y para miembros del público. La terapia con yodo radiactivo continúa siendo el tratamiento con radiofármacos más importante en cuanto a su frecuencia de uso y eficacia en los resultados.

El yodo 131 (^{131}I) se emplea principalmente en el tratamiento de pacientes con enfermedades de tiroides (benignas como el *hipertiroidismo* o malignas como el *cáncer diferenciado de tiroides, CDT*), pero también se puede utilizar en el tratamiento de otros tumores como los neuroendocrinos tratados con MIBG- ^{131}I (Vöö y col., 2011) o tumores hepáticos tratados con ^{131}I -lipiodol (Risse y col., 2000). La administración se realiza habitualmente por vía oral, en forma de cápsulas o forma líquida, o bien vía endovenosa. El yodo, presentado en forma de NaI, se absorbe en el tracto gastrointestinal, pasa al torrente sanguíneo y es parcialmente atrapado y organificado en el tejido tiroideo funcional, eliminándose el resto con las excretas, sudor, saliva,

etc., aunque es la orina la vía fundamental de eliminación durante las primeras 48-72 horas (Driver y col., 2001; Willegaignon y col., 2006).

El periodo de semidesintegración del ^{131}I es de unos 8 días, lo que significa que la mitad de la cantidad de yodo radiactivo inicial se desintegra en un plazo de 8 días. El principal producto de desintegración es el ^{131}Xe , que desaparece rápidamente del organismo. Las células tiroideas dañadas por acción de la radiación pierden su capacidad de transformar el yodo, que se envía entonces a la corriente sanguínea y se elimina. De este modo, el yodo radiactivo desaparece del organismo en un plazo razonablemente corto por desintegración radiactiva o excreción metabólica, especialmente la orina.

Durante el periodo en el que el yodo radiactivo permanece en el organismo, irradia al tejido tiroideo, dañando irreversiblemente a todas las células tumorales, en el caso de cáncer de tiroides, o una cantidad controlada de células sanas en el supuesto de una enfermedad benigna de tiroides.

El ^{131}I emite radiación beta y gamma. Su efecto terapéutico se debe a la radiación beta, mientras que la radiación gamma, con una energía relativamente elevada (364 keV), se emplea con fines diagnósticos para rastreos en el seguimiento de la enfermedad. Por esta misma razón es también una intensa fuente de radiación que puede afectar a las personas que están cerca del paciente. Consecuentemente es necesario tomar medidas de protección radiológica en torno al paciente tratado, ya sean miembros del público o trabajadores profesionalmente expuestos.

Aquellos centros donde se realizan actualmente tratamientos terapéuticos con ^{131}I para CDT y por tanto donde se administran altas cantidades de este elemento radiactivo, deben contar con los medios correspondientes de seguridad para dicho procedimiento. El conjunto de estos medios lo forman por un lado las habitaciones adaptadas para el

ingreso del paciente donde se instala un urinario especial, una sala donde se instala una serie de depósitos de gran volumen para recoger las orinas radiactivas y la correspondiente conexión entre ellas para el trasvase de este delicado residuo.

Las habitaciones para hospitalización de estos pacientes suelen estar integradas en los centros junto a las habitaciones convencionales y por tanto deberán tener los blindajes estructurales necesarios para asegurar que no se superen los límites de dosis legalmente establecidos para los trabajadores expuestos de la instalación o personas del público que puedan situarse en las diferentes zonas anexas. Deben disponer además de cierto equipamiento de seguridad como mamparas plomadas, sondas de radiación ambiental o contenedores blindados de residuos.

Como norma habitual, un paciente es dado de alta cuando la tasa de dosis a 1 m de distancia es inferior a 30-60 $\mu\text{Sv/h}$, que es aproximadamente el valor correspondiente a una actividad administrada de 800 MBq (21,6 mCi). Se tendrán en cuenta las restricciones de dosis propuestas por "Safety Reports Series" n° 63 de IAEA. Esta recomendación se corresponde bastante bien con la comentada anteriormente del grupo Europeo HERCA11 (2011): *"Heads of European Radiological Protection Competent Authorities"*.

Aun así, no es la radiación que emite el paciente el principal problema de los tratamientos de terapia metabólica, sino el control y gestión de los restos de ^{131}I presentes en sus orinas.

La actividad de yodo radiactivo presente en la orina del paciente puede representar hasta el 75 % de la cantidad total administrada. El tiempo durante el cual el paciente permanece ingresado (3 a 4 días) depende de la dosis administrada (30-50 mCi a 200 mCi; Bal y col., 2004), de la función renal del paciente y del procedimiento de alta establecido por el servicio de

Protección Radiológica del centro sanitario. Como referencia, si se vertiera directamente a la red sanitaria la orina del paciente, su concentración de ^{131}I superaría en un factor 10^7 la establecida legalmente.

Este exhaustivo control sobre el radioyodo se realiza principalmente en el ámbito hospitalario, pero se extiende fuera de él cuando transformado en un residuo (orinas principalmente) aparece en la red de saneamiento de las ciudades procedente de otras actividades sanitarias no controladas, como las pruebas diagnósticas o las terapias de carácter ambulatorio. Los límites de dosis establecidos para el público por parte de los grupos de trabajo de los organismos internacionales (1 mSv/año), tratan de estimar de forma conservadora la dosis total recibida por este colectivo desde las diferentes fuentes de exposición, entre las que se reconoce a la actividad médica como la contribución fundamental. De este límite anual de 1 mSv, se calcula que más del 70 % correspondería a estos procedimientos médicos cuyos residuos son vertidos directamente a la red pública sin tratamiento o control previos (Chapel y col., 2002).

De todas las actuaciones médicas que forman parte de este grupo, es la terapia metabólica para el tratamiento del hipertiroidismo con ^{131}I el más significativo de sus contribuyentes. No lo es en valor absoluto porque este puesto lo ocupa el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ empleado masivamente para diagnóstico, pero sí cuando se pondera por el número de aplicaciones por año. Para el tratamiento de hipertiroidismo, el rango de actividad administrada oscila entre los 5 y 21,6 mCi de ^{131}I . A diferencia de lo que ocurre en el CDT, el paso a orina en estos pacientes es solo del orden del 25 % del total administrado.

El único sistema de gestión de orinas radiactivas conocido y empleado en el entorno hospitalario está basado en el envejecimiento de estas excretas en tanques de almacenamiento de varios metros cúbicos instalados en grandes salas fuertemente blindadas y situadas en zonas

restringidas del hospital. Las orinas se almacenan por periodos de 3 a 5 meses hasta que sus valores de concentración son compatibles con los valores establecidos en la normativa vigente para este radionúclido. Este sistema de gestión, como se ha comentado anteriormente, es robusto pero poco eficiente desde el punto de vista de la protección radiológica y además cuenta con ciertos inconvenientes. Entre los más importantes:

1. Las canalizaciones entre la habitación de ingreso y la sala de depósitos, a través de las cuales pasan las orinas radiactivas desde el urinario hasta los tanques.
2. El espacio necesario y la dificultad de instalación en centros ya construidos.
3. El almacenamiento de volúmenes enormes de residuos radiactivos de alta radiotoxicidad.
4. La dificultad de gestión de un residuo de carácter líquido.
5. La imposibilidad para gestionar los residuos procedentes de diagnóstico o terapias ambulatorias.
6. La falta de certeza de que toda la orina de cada tratamiento haya sido recogida correctamente en el urinario separador.

De todos los razonamientos comentados en este apartado y por los criterios de radioprotección expuestos anteriormente en este documento en relación a los desconocidos efectos de la radiación a dosis bajas, parece razonable buscar métodos más eficientes para el control de los residuos radiactivos, especialmente los de origen médico. Si estos sistemas fueran tan seguros radiológicamente como los empleados hasta ahora y además más económicos y eficientes, su uso podría generalizarse a otras

aplicaciones médicas no consideradas hasta ahora por problemas de funcionalidad en el medio sanitario. También permitiría ampliar el número de centros con capacidad para realizar estos procedimientos médicos, reduciendo significativamente la concentración de radiactividad que actualmente presentan los colectores de aquellos hospitales que actúan como centros de referencia provinciales.

La normativa vigente (R. D. 783/2001) establece una limitación anual de actividad y una concentración máxima de vertido a la red de alcantarillado para el ^{131}I verdaderamente exigentes que se resumen en:

- El material liberado estará en forma soluble en agua, o se tratará de material biológico fácilmente dispersable.
- Actividad máxima anual de ^{131}I vertida a red: 10^9 Bq/año (1 GBq), incluyendo el resto de radiofármacos de diagnóstico y terapia ambulatoria.
- La concentración de actividad en el punto final de vertido a la red general de alcantarillado no superará, en cada descarga, los límites de concentración obtenidos al dividir los límites de incorporación por ingestión para el grupo de edad “mayor que 17 años”, entre la tasa de ingestión anual de agua para el individuo adulto (600 l).

Para el caso del ^{131}I este valor de concentración en el punto de vertido del hospital a la red pública es de 75 Bq/l. Es un valor tan bajo que no existen en los hospitales sistemas de medida de la radiación capaces de detectar semejante límite y su valor se estima aplicando conservadoramente la ley de desintegración radiactiva. Como se ha explicado, quedan fuera de este proceso de retención las orinas contaminadas por los tratamientos de hipertiroidismo y de todas las procedentes de las exploraciones de diagnóstico. Dichas excretas contaminadas son directamente vertidas a la

red de saneamiento públicas con unas concentraciones que pueden superar, en el caso del ^{131}I , los límites de vertido legales en un factor 10^5 .

En resumen, la gestión por envejecimiento de las excretas con ^{131}I es el único método empleado en el ámbito hospitalario en los países desarrollados y si bien es un método robusto y sencillo, obliga a una gestión muy poco eficiente de los residuos.

Por todo lo anterior, el objetivo de este trabajo es demostrar la viabilidad de un sistema alternativo de gestión para este tipo de excretas radiactivas que mejore sustancialmente las virtudes del método tradicional y amplíe las opciones de tratamiento a otros ámbitos hospitalarios que en la actualidad quedan fuera de control.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

OBJETIVOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

El objetivo principal de este trabajo es demostrar la eficacia, viabilidad y costo-eficiencia de un nuevo dispositivo de gestión para los residuos radiactivos procedentes de pacientes tratados con ^{131}I . El sistema propuesto está basado en la extracción selectiva del radioyodo de la orina mediante una columna de filtrado y extracción multicomponente cuya eficiencia de retención es tal que la orina resultante pueda ser vertida directamente a la red de saneamiento, cumpliendo los exigentes niveles de vertido que define la normativa legal para este elemento.

Los objetivos parciales propuestos se describen a continuación:

1. Estudio de la capacidad de retención del ^{131}I en diferentes tipos de materiales sorbentes que constituirán la fase estacionaria de una columna de extracción de alta eficacia.
2. Comportamiento de dichos sorbentes cuando se someten a varios ciclos de extracción y secado.
3. Estudio del comportamiento de la columna de extracción al paso de agua de lavado tras la retención del ^{131}I .
4. Análisis de los metabolitos radiactivos presentes en las excretas de pacientes tratados con ^{131}I .
5. Estudio de la saturación de los sorbentes debido a los sedimentos presentes en la orina.
6. Determinación precisa de la cantidad de radiactividad presente en la orina tras el proceso de filtrado y extracción del ^{131}I .
7. Diseño de un dispositivo capaz de retener el ^{131}I procedente de las excretas de pacientes.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

MATERIALES Y MÉTODOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. Muestras de pacientes

Tras informar del objetivo de nuestro estudio y solicitar a los pacientes su colaboración, se obtuvieron excretas radiactivas procedentes de 5 pacientes tratados con ^{131}I para cáncer de tiroides de los siguientes hospitales: Clínica Ruber Internacional de Madrid, hospital La Paz de Madrid, hospital Carlos Haya de Málaga y hospital Modelo de La Coruña. Las muestras recogidas de los pacientes fueron aleatorias y sin conocimiento de su enfermedad ni historial clínico, sin poder valorar a priori cuál era la forma química o cantidad de ^{131}I presente en la orina.

La recogida de las muestras de orina no fue homogénea respecto al momento de la administración de la dosis al paciente y por tanto a la concentración de ^{131}I en la orina, aunque se trató de obtener buena parte de ellas durante las primeras 12 horas después de la administración de la cápsula de ^{131}I (3 de los 5 casos) para conseguir las máximas concentraciones de actividad. La concentración de ^{131}I en las muestras empleadas varió entre los 100 $\mu\text{Ci/ml}$ y los 15 $\mu\text{Ci/ml}$. Todas las muestras que fueron medidas en los experimentos finales mediante espectrometría gamma con detector de germanio (HPGe) fueron necesariamente diluidas para evitar efectos de saturación en el dispositivo y obtener espectros con un menor tiempo muerto en la adquisición.

En todas las muestras analizadas con los diferentes activímetros, esto es, muestra inicial de orina, cartucho de extracción y muestra de orina tratada, se tuvo en consideración el efecto del factor de geometría empleando elementos de contención para ellas de idéntica forma y volumen. En el caso de las medidas realizadas mediante HPGe, se requiere una exigente calibración en energías y eficiencias para garantizar la fiabilidad de los resultados obtenidos. En el apartado 5 se detalla el procedimiento seguido para las calibraciones en energías y eficiencias.

2. Medida de la actividad retenida en los diferentes materiales de retención

La medida de la actividad de ^{131}I presente en las diferentes muestras tratadas, se hizo llenando con 5 ml de orina radiactiva una jeringa de 5 ml (BD Emerald) y haciéndola pasar a un flujo controlado de 2 ml/min de forma manual. La orina resultante del proceso de extracción fue igualmente recogida en una jeringa de 5 ml. El cartucho de extracción tiene un volumen y dimensiones similares a una jeringa de 5 ml. Todas las muestras fueron colocadas de forma reproducible en el pozo del activímetro gracias al portamuestras de metacrilato.

Como se refleja en las tablas posteriores, la actividad inicial de la muestra se obtiene del valor de la jeringa con los 5 ml de orina radiactiva menos el valor de los restos de esa misma jeringa una vez pasado todo su volumen por la columna. Igualmente se registra y se resta para cada medida el fondo radiactivo de la instalación leído por el activímetro en unidades de μCi . Tras el paso de los 5 ml de la muestra de orina, se realizó el secado del cartucho pasando al menos 20 ml de aire.

El porcentaje de retención se calculó en unos casos en base a la actividad no retenida teniendo en cuenta el fondo de la instalación radiactiva (para calcular la eficiencia de extracción de dicho material) y en otros a la actividad fijada en el material (para calcular la actividad retenida en cada material en el caso de haber pasado la muestra por un conjunto de materiales).

Los activímetros o calibradores de dosis se emplean en los servicios de Medicina Nuclear para medir con la exactitud y precisión necesarias la cantidad de actividad de un determinado radioelemento presente en el radiofármaco que se va a administrar a un paciente. El RD 1841/97 que regula los criterios de calidad en Medicina Nuclear establece los límites y

parámetros a controlar de estos equipos de medida de la radiación cuyo estado de conservación y mantenimiento son críticos para la seguridad de los pacientes. Es importante destacar que si bien son equipos extraordinariamente fiables, exactos y precisos en la medida de actividad suministrada a los pacientes en los Servicios de Medicina Nuclear no disponen del límite de cuantificación necesario para valorar las trazas de algunas de las muestras medidas en este trabajo. Por esta razón la determinación de actividad en la muestras tras el paso por los dispositivos de retención se ha realizado mediante análisis de espectrometría gamma con detector de germanio que nos ha permitido obtener valores de AMD (actividad mínima detectable) del orden de Bq/l.

Los activímetros empleados fueron los siguientes:

1. H. Modelo (Coruña): Curimenter de PTW.
2. H. Ruber Internacional (Madrid) : CRC15 de Capintec.
3. H. La Paz (Madrid): Atomlab 500 de Biodex.

Todos estos activímetros cuentan con sus correspondientes certificados de calibración en vigor conforme a los programas de verificación y calibración de los respectivos centros hospitalarios.

Las muestras procedentes del hospital Carlos Haya y hospital de La Paz se midieron en un equipo de espectrometría gamma con detector de germanio (HPGe) perteneciente al Servicio de Instalación Radiactiva de la Universidad de Málaga en los Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación (SCAI). Sus características y especificaciones se muestran más adelante.

3. Cartuchos de extracción en fase sólida

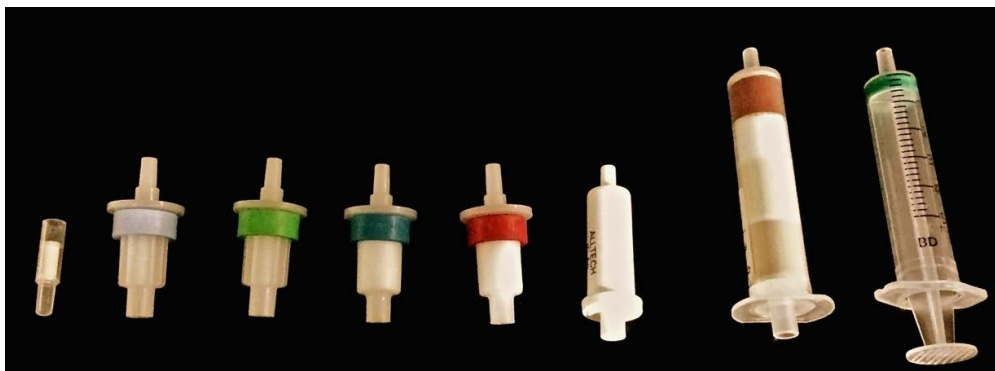


Figura 17: Presentación comercial de los diferentes cartuchos de extracción en fase sólida. De izquierda a derecha PS-HCO₃⁻ Cfx, ALUMINA N, C18, CM, MAX, IC-Ag, 4CR y una jeringa de 5 ml para mostrar que la geometría del 4CR es muy parecida a la jeringa de 5 ml.

En la Tabla 7 se resumen las características principales y mecanismos físico-químicos por los que actúan los materiales que componen los cartuchos de retención empleados en este trabajo (Figura 17).

-PS-H⁺ (Macherey-Nagel): Retención por intercambio iónico. Resina de intercambio catiónico basada en un copolímero de poliestireno/divinilbenceno funcionalizado con grupos ácido sulfónico y con H⁺ como contraión desplazable.

-PS-HCO₃⁻ (Macherey-Nagel): Retención por intercambio iónico. Resina de intercambio aniónico basada en un copolímero de poliestireno/divinilbenceno funcionalizado con grupos amonio cuaternario y con HCO₃⁻ como contraión desplazable.

-ALOX N (Macherey-Nagel): Retención por polaridad. Cartucho de óxido de aluminio (Al₂O₃) con una química de superficie neutra. La superficie de óxido de aluminio proporciona una superficie extremadamente polar para la retención de moléculas.

- **HR-P (Macherey-Nagel):** Retención por polaridad. Resina de adsorción porosa basada en poliestireno/divinilbenceno. Retención de moléculas de baja polaridad.
- **PS-HCO₃⁻ Cfx (Macherey-Nagel):** Retención por intercambio iónico. Resina de intercambio aniónico basada en un copolímero de poliestireno/divinilbenceno funcionalizado con grupos amonio cuaternario y con HCO₃⁻ como contraión desplazable.
- **ALUMINA N (Waters):** Resina basada en óxido de aluminio con una química de superficie neutra. La superficie de óxido de aluminio proporciona una superficie extremadamente polar para la retención de moléculas.
- **C18 (Waters):** Fase con una fuerte hidrofobicidad basada en sílice (SiO₂) modificada con grupos octadecilo. El grupo funcional octadecilo consiste en una cadena lineal de 18 carbonos (C18, -C₁₈H₃₇) y es utilizado para adsorber moléculas de hidrofobicidad incluso débil a partir de soluciones acuosas. Similar en comportamiento a las columnas de HPLC (High Performance Liquid Chromatography) de fase reversa.
- **Accell CM (Waters):** Resina que contiene una base de sílice, hidrófila, débil intercambiador de cationes con tamaño de poro grande (300 Å). Extracción de moléculas catiónicas en disoluciones acuosas y no acuosas. El tamaño de poro grande hace que sea ideal para el aislamiento de proteínas catiónicas. El contra-ion desplazable del material es sodio (Na⁺).
- **QMA (Waters):** Resina que contienen una base de sílice, hidrófila, fuerte intercambiador aniónico con un gran tamaño de poro (300 Å). Extracción de moléculas aniónicas en soluciones acuosas y no acuosas. El tamaño de poro grande es idóneo para el aislamiento de moléculas grandes, como por ejemplo proteínas aniónicas (inmunoglobulinas y enzimas). El contra-ion desplazable de la resina es cloruro (Cl⁻).

- **Oasis MAX (Waters):** Sorbente polimérico que funciona en modo mixto de fase reversa e intercambio aniónico para ácidos. Alta selectividad para compuestos ácidos.
- **IC-Ag (Alltech):** Resina basada en un copolímero de poliestireno/divinilbenceno funcionalizado con grupos ácido sulfónico y con Ag^+ . El catión de plata interacciona con haluros precipitando en forma de sal y quedando retenido en el material.
- **4CR (Macherey-Nagel):** Combinación de cuatro materiales descritos anteriormente: PS-H^+ , PS-HCO_3^- , ALOX N y HR-P.
- **PROTOTIPO:** Combinación de los sorbentes PS-HCO_3^- (960 mg) e IC-Ag (300 mg) y prefiltro de filtrina.

Cartuchos de extracción en fase sólida	Mecanismo retención	Fase estacionaria	Cantidad (mg)	Capacidad de intercambio ($\mu\text{eq}/\text{gram}$)	Tamaño partícula (μm)	Tamaño de poro (\AA)
PS-H⁺	Intercambio catiónico: H^+ de contraión desplazable	poliestireno/divinilbenceno	920	3300	80	100
CM	Intercambio catiónico: Na^+ de contraión desplazable	silíce funcionalizado	130	370	37-55	300
PS-HCO₃⁻	Intercambio aniónico: HCO_3^- de contraión desplazable	poliestireno/divinilbenceno	920	760	92	100
PS-HCO₃⁻ Cfx	Intercambio aniónico: HCO_3^- de contraión desplazable	poliestireno/divinilbenceno	45	710	74	100
QMA	Intercambio aniónico: Cl^- de contraión desplazable	silíce funcionalizado	130	230	37-55	300
MAX	Mixto: intercambio aniónico y fase reversa	Co-polimero	60	200	30	80
ALOX N	Retención por polaridad	óxido de aluminio	1500	-	84	90
Alúmina N	Retención por polaridad	Alumina	280	-	50-300	120
HR-P	Fase reversa	poliestireno/divinilbenceno	680	311	90	60
C18	Fase reversa	silíce modificada con grupos octadecilo	360	-	55-105	125
IC-Ag	Precipitación	poliestireno/divinilbenceno-Ag		2000	50	

Tabla 7: Descripción de los diferentes materiales de extracción en fase sólida. En la tabla se muestran las principales propiedades físico-químicas de los materiales de retención.

Por recomendación del fabricante, buena parte de los cartuchos empleados son sometidos a un proceso de acondicionamiento antes de su utilización. Acondicionarlos expone los grupos de interacción para aumentar su eficiencia de retención. En este caso se acondicionaron con etanol y con una mezcla de etanol-agua (10 % - 90 %). Además, se hidrataron algunos materiales (IC-Ag y prototipo) con 5 ml de agua de alta pureza (Romil) para eliminar posibles impurezas y compactar el material de retención. El proceso de hinchamiento también favorece la permeabilidad de iones en la matriz de la resina y mejora la accesibilidad a los grupos funcionales (Grágeda y Grágeda, 2006).

Los materiales de retención dentro de un cartucho se separan entre sí y se mantienen compactados mediante el uso de discos de polietileno o “frits” con un tamaño de poro acorde al tamaño de la partícula que compone el material sorbente.

4. Materiales de retención de sedimentos de las excretas. Prefiltros

Los prefiltros empleados para retener las partículas más grandes presentes en la orina son realmente filtros de profundidad cuyos materiales de fabricación y propiedades mecánicas les hacen más resistentes a la creación de una torta incompresible formada por los materiales de mayor tamaño de la orina sobre la superficie del sorbente cuya formación provocaría un efecto de colmatación inmediato del filtro.

Durante los experimentos se han probado diferentes filtros comerciales y de diferente composición, concretamente prefiltros de profundidad de 23 mm, filtros de membrana de 25 mm de diámetro y de 20 y 10 micras de tamaño de poro, filtros de acetato de celulosa de 25 mm de diámetro y de 5 micras de tamaño de poro, filtros de fibra de vidrio de 25 mm

de diámetro y de 1 y 0,45 micras de tamaño de poro (Millipore). Además se utilizó filtrina y lana de vidrio (Millipore) para retener sedimentos y compuestos de gran tamaño que aparecen cuando la orina se degrada por el crecimiento de bacterias dando lugar a partículas agregadas de gran tamaño.

5. Medidas de actividad mediante sistema de espectrometría gamma

La técnica de análisis radiométrico empleada para la identificación y cuantificación de ^{131}I en las muestras analizadas ha sido **la espectrometría gamma**.

La radiación gamma es radiación electromagnética proveniente del núcleo, y con un rango de energía entre 0,1 a 10 MeV, característico de las diferencias de energía entre los estados nucleares excitados y el estado fundamental. En general, los fotones gamma son emitidos por los núcleos como resultado del reajuste energético de éstos después de una emisión alfa y/o beta. También pueden ser emitidos de forma directa, en una transición isomérica, sin que haya tenido lugar una emisión previa. Este es el caso del ^{131}I , un núcleo emisor beta, cuyo esquema de decaimiento es:

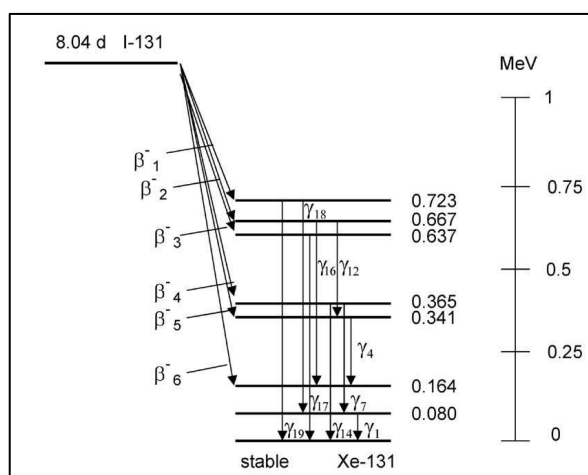
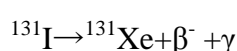


Figura 18: Esquema de desintegración de ^{131}I (Jiménez, 2010).

Energías de emisión gamma		
	Energía de emisión (keV)	Probabilidad (%)
γ_1	4.11	0.6
γ_2	29.46	1.35
γ_3	29.78	2.50
γ_4	33.60	0.89
γ_5	80.18	2.62
γ_6	177.21	0.26
γ_7	284.30	6.05
γ_8	325.78	0.25
γ_9	329.39	0.23
γ_{10}	364.51	81.16
γ_{11}	502.99	0.36
γ_{12}	636.97	7.26
γ_{13}	642.70	0.22
γ_{14}	722.89	1.80

Tabla 8: Tabla de energías de emisión gamma para el ^{131}I (Jiménez, 2010).

Las energías e intensidades de los rayos gamma emitidos por un determinado radionucleido son característicos de él y determinan su esquema de desintegración. Esta propiedad, junto con su periodo de semidesintegración, en el caso del ^{131}I es de 8,04 días, se utiliza para identificar cada radionucleido de forma unívoca. Sin embargo, la energía de los fotones no es única, ya que radionucleidos diferentes pueden emitir rayos gamma de la misma energía, por lo que únicamente el espectro completo de los fotones gamma emitidos nos permiten identificarlos.

Cuando los rayos gamma atraviesan un medio material, parte de esta energía es absorbida por los núcleos que forman ese medio y como consecuencia de ello, se pueden dar procesos de ionización o excitación. La interacción directa tiene lugar a través de alguno de los siguientes procesos: efecto fotoeléctrico, efecto Compton y creación de pares.

Los espectros gamma se ven influenciados por muchos factores, tales como la energía de la radiación, el tamaño del cristal, los materiales que

rodean al detector (especialmente el blindaje), el tipo de radiaciones distintas de fotones gamma emitidos por la muestra, etc. A pesar de que en el proceso se produce toda una cadena de sucesos que conducen desde la interacción del fotón con el cristal hasta la producción de un pulso eléctrico de voltaje y su posterior medida mediante equipos electrónicos, los detalles más sobresalientes de un espectro de altura de impulsos resultante de la detección de rayos gamma pueden interpretarse mediante el estudio de la interacción de los fotones gamma con el detector, dado que en último término la forma del espectro gamma está fundamentalmente influida por el proceso en que el fotón cede total o parcialmente su energía al detector.

5.1 Descripción del espectrómetro gamma multicanal

Los equipos de medida de las radiaciones se pueden dividir en varias partes de acuerdo con las misiones de detección, tratamiento de los impulsos, clasificación y almacenamiento de salida de los mismos, correspondiendo éstas al detector, cadena electrónica y analizador con sus periféricos correspondientes. El detector actúa como elemento sensible a las radiaciones y los impulsos suministrados por él se conducen a través de equipos electrónicos que los amplifican y preparan a un dispositivo capaz de clasificarlos de acuerdo con su tamaño o voltaje, que es en definitiva proporcional a la respuesta del detector.

La determinación de la actividad de ^{131}I en las muestras de los apartados 7, 8 y 9 de esta memoria se ha realizado mediante un sistema de espectrometría gamma dotado de un detector semiconductor de germanio hiperpuro coaxial de rango extendido (XtRa). El detector es el elemento fundamental del equipo por ser sensible a la radiación y presenta una característica fundamental que es la proporcionalidad entre la energía depositada en él por los fotones gamma y la altura de los impulsos eléctricos que suministra como respuesta.

La detección de la radiación mediante semiconductores se basa en que éstos, a temperaturas próximas al cero absoluto, al interaccionar con los rayos gamma sufren una ionización y una excitación en sus átomos originando la creación de pares electrón-hueco. Un hueco consiste en la falta de un electrón en los enlaces interatómicos de la estructura del cristal, que puede desplazarse por el volumen de éste y cuyas propiedades se asemejan a las de un catión. Estos pares electrón-hueco se desplazan bajo la acción de un campo eléctrico y son colectados entre los electrodos. Mediante la recogida de estos portadores de carga puede detectarse el paso de la radiación y en determinadas ocasiones medir su energía. La gran ventaja de los detectores semiconductores de Ge sobre los detectores de centelleo es su elevado poder de resolución, ya que para crear un par electrón-hueco en Ge se necesitan solo 2,8 eV, unas 200 veces menos que las necesarias para la producción de un fotoelectrón en el detector de centelleo de NaI (TI). Por tanto, partículas de la misma energía liberan un número mayor de cargas elementales en el cristal semiconductor, lo que conduce a fluctuaciones estadísticas mucho menores (Gaeta, 1993).

El sistema espectrométrico (Figura 19) empleado en esta memoria está constituido por:

- **Detector gamma coaxial de Ge de rango extendido XtRa, GX3520, CANBERRA, n/s b10052** en configuración vertical, cuyas principales características son:
 - Linealidad entre 5 keV y 10 MeV, con alta resistencia a las radiaciones de neutrones y partículas cargadas.
 - Resolución de 2 keV para una energía de 1033 keV y de 1 keV para 122 keV.

- **Criostato vertical** con capacidad para 30 l de N₂ líquido. Su misión es mantener la temperatura del detector a -196 °C y así evitar la producción de pares electrón-hueco por agitación térmica.
- **Analizador multicanal**, MCA 2309 CANBERRA.
- **Interfaz** para cuatro conversores analógicos-digitales exteriores, modelo 3523.
- **Interfaz de comunicaciones**, modelo 3575.
- **Conversor analógico/digital**, modelo 8075, de 100 MHz.
- **Amplificador lineal de espectrometría**, modelo 2024.
- **Fuente de alimentación** de alta tensión, modelo 3106 D.
- **Blindaje de hierro de bajo fondo radiactivo**, con un peso de 1600 kilos.
- **Software** de análisis para detectores de Ge y equipo informático para el tratamiento de resultados. El sistema está equipado con un programa de análisis de espectros gamma, marca **CANBERRA**, llamado **Genie-2000**, versión **v.2.3 (Canberra Nuclear, 2000)**, que nos permite la calibración de la cadena de espectrometría gamma para múltiples geometrías, calcular la mínima actividad detectable y el porcentaje de la máxima concentración admisible, MDA, para cada uno de los radionucleidos identificados, así como la búsqueda automática de fotopicos, determinación de su centroide, cálculo del área, resolución de multipletes, identificación de isótopos, cálculo de su actividad, substracción del fondo y cálculo del error asociado a la actividad.

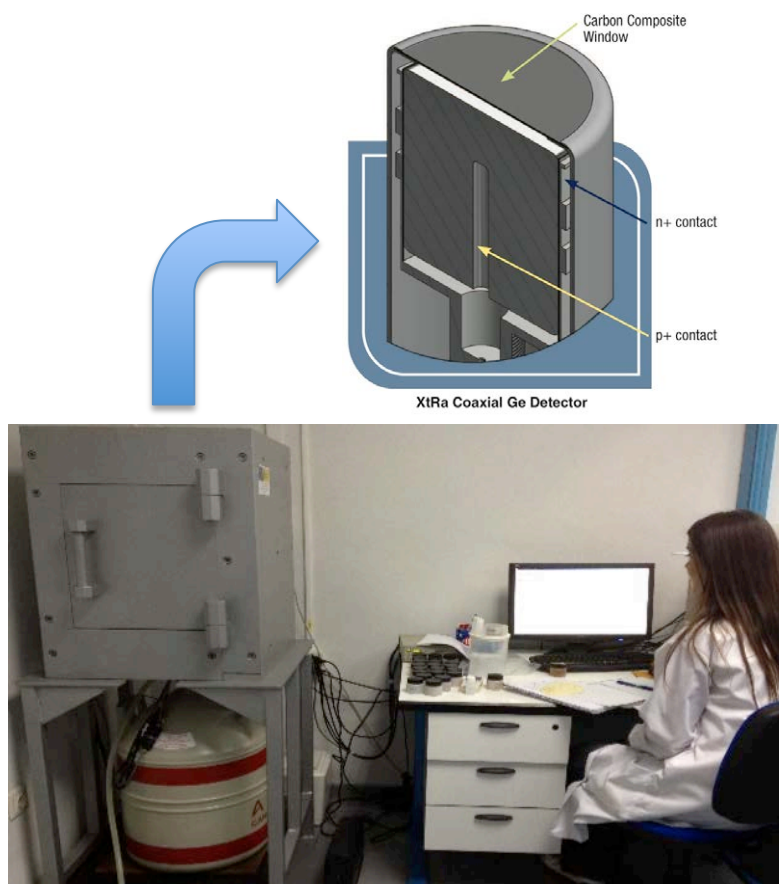


Figura 19: Equipo de espectrometría gamma con detalle del detector.

La calibración de los equipos de medida de los niveles de radiación es esencial para la correcta obtención de los datos de actividad. Los objetivos que se persiguen con la calibración son confirmar que las mediciones efectuadas con el equipo serán seguras y exactas en todos los intervalos y para todas las energías en que se espera una respuesta independiente de ésta y confirmar el comportamiento correcto del equipo en las condiciones ambientales extremas de funcionamiento que se han certificado.

Al realizar la calibración hay una serie de factores esenciales que deben tenerse en cuenta: dependencia con la energía y la dirección del haz, distancia entre la fuente y el detector en comparación con las dimensiones de ambos y la posible influencia de la dispersión. El más importante lo

constituye la necesidad de que las condiciones geométricas de medida, forma y dimensiones de las fuentes preparadas y distancia fuente-detector, deben ser rigurosamente idénticas para el patrón de calibrado y para las muestras cuya actividad se desea conocer. De esta forma se pretende evitar que las modificaciones en el ángulo sólido sustentado entre la fuente y el detector puedan afectar al proceso de calibración seguido. Además, el sustrato sobre el que se prepare el patrón debe ser similar, en cuanto a densidad y homogeneidad, al material objeto de análisis para evitar, en lo posible, la incidencia de las diferencias de autoabsorción en los resultados de las medidas. Por último, la naturaleza del soporte de la fuente, así como los materiales colocados debajo o próximos al detector, deben ser los mismos para la medida del patrón y de la muestra, con el fin de no modificar las condiciones de difusión y retrodifusión (Gordo, 2013). De acuerdo con esto, el procedimiento en el proceso de la medida tiene las siguientes etapas previas:

- Calibración en energías del detector.
- Calibración en eficiencias del detector según la geometría y la distancia detector-muestra.
- Selección de métodos de cálculo para la resolución de los espectros.

A continuación describimos los pasos seguidos para realizar la calibración del equipo que resulta precisa para una correcta evaluación de las actividades de las muestras.

5.2 Calibración del sistema de espectrometría para determinar ^{131}I

5.2.1 Calibrado en energías

La cadena de espectrometría gamma requiere para su correcta utilización de una calibración previa en energías, a fin de poder identificar los diferentes picos que aparecen en los espectros para, a partir de ellos, conocer los distintos radionúclidos presentes en las muestras que se analizan. La calibración del detector relaciona la energía del fotón incidente absorbido por el cristal (como altura del impulso eléctrico) con el número del canal en que aparece el pico de absorción total o fotopico.

Para la calibración en energías se ha utilizado un cóctel patrón de radionúclidos preparado por el CIEMAT, determinándose la relación entre la posición del fotopico y su energía, relación que es lineal. Con objeto de obtener resultados óptimos, se ha seleccionado una muestra de calibración que tiene los picos bien definidos y espaciados uniformemente, cubriendo toda la gama de energías usuales de trabajo: 59,54 keV y 1836,05 keV.

Radionúclido	Periodo (a:año, d: día)	Energía (KeV)	Probabilidad de emisión
²⁴¹ Am	432,6 a	59,5	$3,57 \cdot 10^{-01}$
¹⁰⁹ Cd	461,4 d	88,0	$3,63 \cdot 10^{-02}$
¹³⁹ Ce	137,6 d	165,9	$7,99 \cdot 10^{-01}$
⁵⁷ Co	271,8 d	122,1	$8,55 \cdot 10^{-01}$
⁶⁰ Co	5,3 a	1173,2	$9,99 \cdot 10^{-01}$
		1332,5	$9,99 \cdot 10^{-01}$
¹³⁷ Cs	30,1 a	661,7	$8,50 \cdot 10^{-01}$
¹¹³ Sn	115,1 d	391,7	$6,50 \cdot 10^{-01}$
⁸⁵ Sr	64,9 d	514,0	$9,85 \cdot 10^{-01}$
⁸⁸ Y	106,6 d	898,0	$9,39 \cdot 10^{-01}$
		1836,1	$9,93 \cdot 10^{-01}$

Tabla 9: Característica del patrón de calibración empleado.

En la Tabla 9 se muestran los elementos del cóctel utilizado, de los cuales son perfectamente conocidas sus constantes nucleares. Esta mezcla de radioisótopos se mide el tiempo necesario para que los fotopicos aparezcan bien definidos, produciéndose un espectro gamma con diferentes emisiones a energías espaciadas entre sí.

Los datos del espectro son automáticamente tratados por el ordenador mediante el programa Genie-2000. El programa posee una serie de instrucciones programadas entre las que se encuentra una opción que efectúa el calibrado en energía del detector. El proceso comienza ajustando los picos de los isótopos conocidos a una gaussiana asimétrica superpuesta a un fondo.

La ecuación final [V.1] del resultado de la calibración en energía se muestra a continuación junto a la Figura 20, en la que se representa gráficamente la energía del fotopico y el número del canal en el que éste aparece.

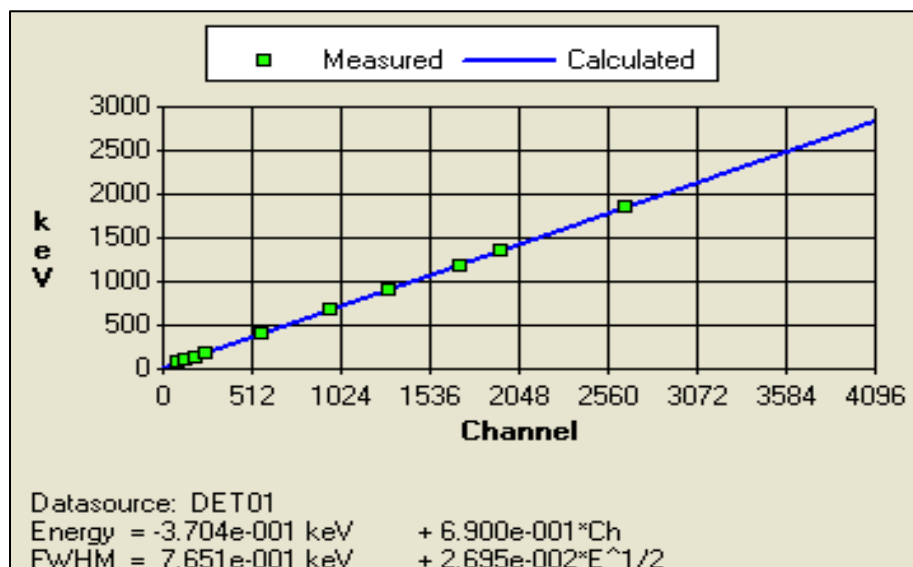


Figura 20: Gráfica del resultado de la calibración en energías.

$$\text{Energía} = -0,3704 + 0,69 \cdot \text{Canal} \quad [\text{V.1}]$$

5.2.2 Calibrado en eficiencias

La calibración en eficiencias es necesaria para poder pasar del número de cuentas o impulsos acumulados en un fotopico del espectro a la actividad del radionucleido que emite los fotones γ correspondientes a esa

energía. La eficiencia depende del detector y varía con su forma, volumen, pureza del Ge y electrodos de polarización. Para un mismo detector, la eficiencia es una función muy compleja que depende de numerosos parámetros, por lo que es necesario realizar la calibración de forma experimental agrupando todas las variables en dos grupos:

- Las que dependen de la energía del fotón. La probabilidad de que los fotones interaccionen con el detector y pierdan toda su energía depende de ésta. Para una energía dada, la eficiencia se evalúa con la relación entre las detecciones en su pico y el número de sus emisiones.
- Las que dependen de la geometría muestra-detector. Las muestras para la espectrometría γ no necesitan cumplir requisitos especiales, dada la gran penetrabilidad de la radiación γ . Las muestras pueden ser sólidas o líquidas y tener cualquier forma o tamaño. El único requisito fundamental que hay que tener en cuenta para poder comparar dos espectros es que las muestras deben tener la misma forma, aproximada densidad y ser medidas ambas en la misma geometría que los patrones con los que se realiza la calibración.

De acuerdo con esto, la determinación de la eficiencia de conteo requiere el uso de fuentes patrón de actividad conocida. El patrón utilizado es el mismo cóctel empleado para la calibración en energías. Está compuesto por una mezcla de radionucleidos que poseen periodos de semidesintegración relativamente largos, y en su desintegración originan una gran cantidad de emisiones gamma, dando lugar a fotopicos bien diferenciados entre sí y repartidos en todo el rango de energías de la ventana de medida. Las características de este patrón son las siguientes:

- **Actividad total:** 152 kBq el 17 de noviembre de 2013.

- **Volumen:** 5 ml.
- **Disolución:** en medio HCl 2 M.

El cóctel patrón gamma está formado por los siguientes radionucleidos: ^{241}Am , ^{109}Cd , ^{139}Ce , ^{57}Co , ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{113}Sn , ^{85}Sr e ^{88}Y , que emiten una gran cantidad de fotones, empleándose en el calibrado del espectrómetro gamma los fotopicos que figuran en la Tabla 10.

Radionúclido	Periodo (a:año, d: día)	Energía (KeV)	Probabilidad de emisión	Actividad \pm U (K=2) (KBq/g)
^{241}Am	432,6 a	59,5	$3,57 \cdot 10^{-01}$	$1,74 \pm 0,02$
^{109}Cd	461,4 d	88,0	$3,63 \cdot 10^{-02}$	$13,86 \pm 0,17$
^{139}Ce	137,6 d	165,9	$7,99 \cdot 10^{-01}$	$0,36 \pm 0,01$
^{57}Co	271,8 d	122,1	$8,55 \cdot 10^{-01}$	$0,49 \pm 0,01$
^{60}Co	5,3 a	1173,2	$9,99 \cdot 10^{-01}$	$3,48 \pm 0,02$
		1332,5	$9,99 \cdot 10^{-01}$	
^{137}Cs	30,1 a	661,7	$8,50 \cdot 10^{-01}$	$1,95 \pm 0,05$
^{113}Sn	115,1 d	391,7	$6,50 \cdot 10^{-01}$	$0,74 \pm 0,01$
^{85}Sr	64,9 d	514,0	$9,85 \cdot 10^{-01}$	$0,26 \pm 0,01$
^{88}Y	106,6 d	898,0	$9,39 \cdot 10^{-01}$	$1,53 \pm 0,02$
		1836,1	$9,93 \cdot 10^{-01}$	

Tabla 10: Características y actividades de los radionucleidos que constituyen el cóctel gamma.

La eficiencia de la espectrometría γ , para una energía determinada, se calcula de acuerdo con la ecuación [V.2] y es la relación entre las detecciones en el fotopico del espectro y las emisiones γ de esa energía. Las detecciones en el fotopico se obtienen con el área de pico de cada uno de los isótopos empleados en el patrón, midiendo el tiempo necesario para obtener una buena estadística en el área de cada uno de éstos. Las emisiones γ de una determinada energía se obtienen multiplicando la actividad del isótopo emisor por la intensidad de la emisión correspondiente a la energía del fotopico considerado. El programa añade un factor para corregir la actividad del patrón a la fecha de medida.

$$\varepsilon = \frac{S}{A_p \cdot P_\gamma \cdot t} e^{-\lambda T} \quad [\text{V.2}]$$

Donde:

S: área del fotopico.

A_p : actividad del patrón.

P_γ : probabilidad de emisión correspondiente a esa energía.

t: tiempo de contaje, en segundos.

λ : constante de desintegración del radionucleido que emite a esa energía.

T: tiempo de decaimiento calculado por el programa en función de la fecha de la actividad del patrón.

A través de la medida del área de los correspondientes fotopicos se ha obtenido la eficiencia del detector en función de las distintas energías para la geometría de duquesa, denominada Geometría 1.3 (duquesa orina ^{131}I). Esta geometría se creó a partir de duquesas de plástico de 50 ml que se rellenaron con 48 ml de orina sin actividad. Se prepararon un total de 12 duquesas en 4 lotes, 3 duquesas por lote, con actividades crecientes de cóctel gamma: 0,5, 5, 10 y 30 kBq respectivamente.

Las muestras patrón preparadas se contaron por un tiempo de 1800 s cada una y se realizaron tres medidas por muestra. Del análisis de los resultados de las 36 medidas se obtuvo una ecuación que relaciona el logaritmo de la energía con el de la eficiencia según la ecuación [V.3], estos cálculos se realizan mediante el software Genie 2000.

$$\ln(\varepsilon) = -85,17 + 72,49 \cdot \ln(E) - 25,07 \cdot \ln(E)^2 + 4,332 \cdot \ln(E)^3 - 0,3767 \cdot \ln(E)^4 + 0,01312 \cdot \ln(E)^5$$

[V. 3]

En la Figura 21 representamos gráficamente la eficiencia de detección del detector en función de la energía del fotón para la Geometría 1.3 (duquesa orina ^{131}I). En ella se observa que la curva de eficiencia tiene la forma característica de un detector de Ge: creciente con la energía hasta 100 keV y decreciente a partir de este valor. Los coeficientes de calibración en energías y eficiencia para el detector y la Geometría 1.3 (duquesa orina ^{131}I) son guardados por el programa junto con los datos de la altura de pulso para ser utilizados en los análisis posteriores.

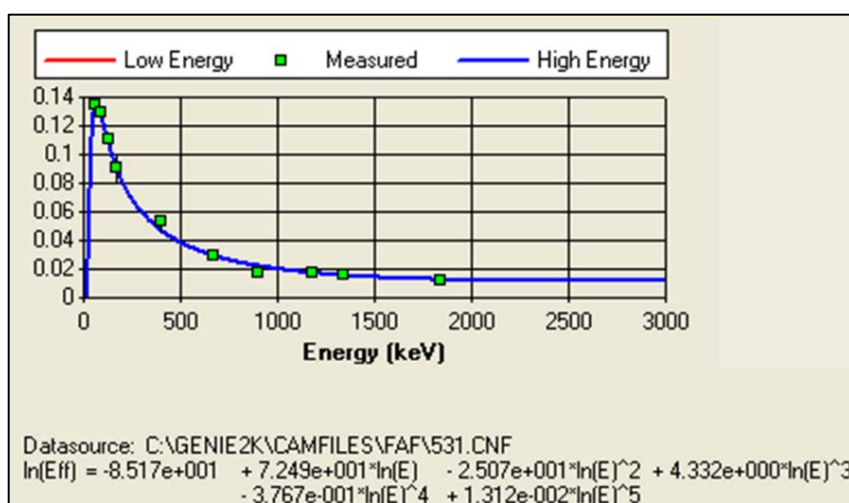


Figura 21: Curva de eficiencia para la Geometría 1.3 (duquesa orina ^{131}I).

El análisis de los espectros de las muestras medidas se realiza fundamentalmente sobre los siguientes puntos:

- Localización exacta de cada fotopico estadísticamente presente en el espectro.
- Cálculo del área neta del pico.
- Cálculo de la actividad e incertidumbre de los isótopos.
- Cálculo del límite de detección.

5.3 Localización de picos

Para la localización de picos hemos empleado el método de la segunda derivada. El ancho de pico en la zona se obtiene de la ecuación de calibración. De cualquier forma los coeficientes se recalculan cada 100 canales para asegurar que el ajuste es el apropiado en cada zona del espectro. El valor absoluto del valor obtenido debe estar por encima del coeficiente de significación. También se realiza una comprobación de la forma del pico, de manera que si la segunda derivada no cambia de signo a lo largo de un periodo determinado se rechaza, considerando que se trata de un borde Compton o una variación de fondo.

5.4 Cálculo del área

Una vez que el pico ha sido detectado e identificado como un verdadero fotopico, los datos del espectro correspondiente al mismo se utilizan para la determinación de la energía e intensidad de la radiación gamma correspondiente.

Empleamos el método de ajuste no lineal, en el que el programa calcula automáticamente los límites del pico y determina si se trata de un pico aislado o un multiplete. Para ello se calcula la diferencia entre los centroides hallados en la fase anterior, comenzando con el de menor energía. Se considera que forman un multiplete cuando cumplen que:

$$C_{i+1} - C_i < n_w W \quad [\text{V.4}]$$

donde:

C_{i+1} es el centroide del pico $i+1$ (en canales).

C_i es el centroide del pico i .

W : anchura del pico a media altura (FWHM) esperada.

n_w es el parámetro de separación.

Cuando se localiza un multiplete se realiza el mismo proceso con el pico siguiente para determinar si se trata de un conjunto más amplio de picos. A continuación se determinan los límites de la zona.

Después de determinar la región de interés, se calcula el número de canales que se consideran como fondo a ambos lados del pico, seleccionando entre dos posibilidades:

- Número fijo de canales.
- Número variable en función del ancho del pico en la zona analizada. En este caso se toma como referencia el FWHM en el centro del pico, redondeado al entero más próximo. Si el valor es menor de 1 se ajusta a 1 canal.

En el cálculo no lineal, el área de los singletes se calcula según la expresión [V.5] y la Figura 22.

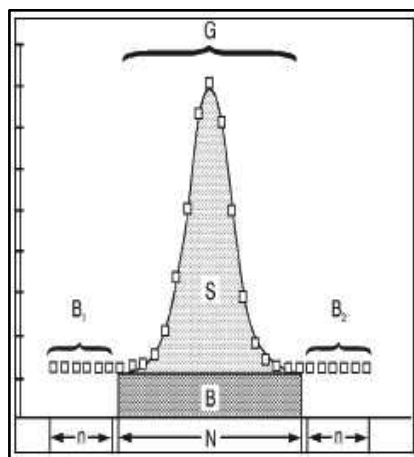


Figura 22: Regiones de un fotopico.

$$S = G - \frac{N}{2n} (B_1 + B_2) \quad [\text{V.5}]$$

Siendo:

S: Área neta del pico.

G: Suma de cuentas en el pico, (integral).

N: Número de canales que contiene el pico.

n: Número de canales del fondo a cada lado del pico.

B₁: Contaje en los n canales anteriores al pico.

B₂: Contaje en los n canales posteriores al pico.

5.5 Identificación de isótopos

El sistema de identificación de isótopos se basa en un modelo que tiene en cuenta todas las líneas de emisión, que se han definido previamente en la librería de análisis, de los diferentes isótopos.

El programa genera una matriz de posibles identificaciones comparando los isótopos de la librería con los picos del espectro (Tabla 11). El isótopo debe tener, al menos, una emisión dentro del margen de tolerancia especificado en un determinado pico. Para el caso de esta memoria usamos los siguientes datos de identificación y cuantificación para el ¹³¹I.

Energía de Emisión (keV)	Probabilidad (%)
284,30	6,05
364,51	81,16
636,97	7,26

Tabla 11: Energías y probabilidades de emisión para el ¹³¹I.

5.6 Cálculo de actividad

La concentración de actividad de cada línea que tenga asociada una entrada en la librería se determina mediante la ecuación [V.6]:

$$A = \frac{S}{P_{\gamma} \cdot \varepsilon \cdot V \cdot t} \quad [\text{V.6}]$$

donde:

S: Área neta del pico.

P_{γ} : Probabilidad de emisión para la línea analizada.

ε : Eficiencia de detección para la línea analizada.

V: Volumen de aire muestreado en m^3 .

t: Tiempo de conteo.

Normalmente, el tiempo de medida es suficientemente pequeño comparado con el periodo de semidesintegración $T_{1/2}$ del nucleido de interés.

Si el valor A ha de referirse a un tiempo anterior o posterior a la medida, se efectuará la corrección correspondiente a su desintegración, cuyo efecto sobre la incertidumbre solo será importante cuando la relación entre el tiempo transcurrido y el periodo de semidesintegración sea grande.

5.7 Cálculo de incertidumbres

Cuando se expresa el resultado de una medida es necesario dar una indicación de su calidad, de manera que quien utilice el valor obtenido pueda estimar su fiabilidad. La medida de esa calidad se concreta en la *incertidumbre* del resultado, la cual caracteriza la dispersión de los valores que pueden atribuirse razonablemente al mensurando, o magnitud objeto de la medida. Sin el conocimiento de la incertidumbre asociada, los resultados de las medidas carecerían de utilidad, porque no podrían compararse o combinarse con otros resultados. En el caso concreto de las medidas de actividad para vertidos y desclasificación de residuos radiactivos, resultaría imposible determinar si se cumplen las condiciones exigidas por las normas

correspondientes a partir de un resultado cuya incertidumbre no se conociera.

Aunque sea de uso común, la palabra error no debe utilizarse como sinónimo de incertidumbre, pues refleja la diferencia entre el verdadero valor y el valor obtenido en la medida. El primero es, por su propia naturaleza, desconocido, y en cuanto a los errores que fuesen conocidos, todos deberían corregirse adecuadamente para obtener el resultado final de la magnitud medida (Gordo, 2013).

En primer lugar, como la actividad de una muestra es proporcional al número de átomos radiactivos que contiene, los resultados de actividad deben ir siempre referidos a la cantidad de materia. La medida de la actividad presente en una muestra resulta finalmente de la acumulación de cuentas resultantes de un proceso de desintegración radiactivo por emisión de partículas y/o fotones.

Esto da lugar a una componente de incertidumbre específica de las medidas de radiactividad, con lo que admitiendo que la distribución de Poisson representa adecuadamente el proceso, las incertidumbres asociadas pueden calcularse de acuerdo con procedimientos bien establecidos.

La respuesta de los detectores a la radiación es, generalmente, una función no lineal de la energía y suele describirse por medio de una función analítica. La componente de incertidumbre asociada a la respuesta del detector puede incluir la contribución debida a los patrones empleados en la calibración, la curva de ajuste y el modelo empleado para describir la función de respuesta, es decir, existirá una incertidumbre asociada a ésta.

En esencia, se establecen dos tipos de incertidumbres “**A**” y “**B**” que se diferencian solamente en la forma en que han sido evaluadas y no en las causas que han dado lugar a las incertidumbres (CSN, 2003).

Estos tipos son:

- Tipo **A**, que corresponde a las incertidumbres que pueden evaluarse por métodos estadísticos y que se caracterizarán por unas varianzas s^2 .
- Tipo **B**, que corresponde a las incertidumbres que se evalúan por otros medios, y que deberán caracterizarse por unas varianzas u^2 .

El primer paso para el cálculo de la incertidumbre asociada a la actividad gamma es identificar las fuentes que contribuyen a ella. Éstas son:

- u_S : incertidumbre del área neta del pico.
- u_{P_γ} : incertidumbre de la probabilidad de emisión.
- u_ε : incertidumbre de la eficiencia de detección.
- u_V : incertidumbre de la determinación del volumen.
- u_t : incertidumbre del tiempo de medida.

La incertidumbre combinada sería el resultado de la expresión [V.7]:

$$u^2 A = \left(\frac{\partial A}{\partial S} \right)^2 \cdot u^2 S + \left(\frac{\partial A}{\partial P_\gamma} \right)^2 \cdot u^2 P_\gamma + \left(\frac{\partial A}{\partial \varepsilon} \right)^2 \cdot u^2 \varepsilon + \left(\frac{\partial A}{\partial V} \right)^2 \cdot u^2 V + \left(\frac{\partial A}{\partial t} \right)^2 \cdot u^2 t \quad \text{[V.7]}$$

Esta expresión es válida cuando no hay correlación entre los distintos factores, lo que es razonable suponer en este caso. Si no fuera así, debería aplicarse la expresión completa, que incluye los términos de covarianza.

Una vez obtenida la incertidumbre combinada, se denomina incertidumbre expandida al valor que se obtiene de multiplicar la incertidumbre combinada por un factor “**k**” o factor de cobertura, tal y como se observa en la expresión [V.8]:

$$U = k \cdot u(y) \quad [\text{V.8}]$$

Donde “**U**” es la incertidumbre expandida. El resultado de una medida se suele expresar como $(y+U, y-U)$, de aquí la utilidad de tener que dar el resultado en esta forma. Esta manera de expresar el resultado nos permite dar un intervalo de confianza alrededor del resultado de la medida, en el cual se puede esperar encontrar una fracción importante de la distribución de valores, que razonablemente se puedan atribuir al mensurando (Ministerio de Fomento, 1998).

El Consejo de Seguridad Nuclear ha propuesto que en la expresión de los resultados se use 2 como el valor de “**k**”, que corresponde a un nivel de confianza del 95 %. Sin embargo es frecuente encontrar otras disciplinas científicas donde “**k**” toma el valor de 3, correspondiente a un nivel de confianza del 99,73 %.

5.8 Cálculo del límite de detección

El concepto de Límite de Detección, $y^\#$, está relacionado con la probabilidad β de cometer un error de tipo II. Se trata de conocer qué número de cuentas debería tener el valor esperado, μ de una distribución de datos de medida para que fuese β la probabilidad de afirmar que un resultado “**y**” es debido al fondo siendo realmente debido a la actividad de la

muestra. En otras palabras, el Límite de Detección es el menor valor verdadero del mensurando que puede detectarse mediante el procedimiento de medida usado. Para ver si un procedimiento de medida es adecuado para los objetivos de la medida, el límite de detección $y^{\#}$ se compara con el valor guía especificado y_r del mensurando (ISO 11929:2009).

La actividad correspondiente a este Límite de Detección $y^{\#}$, es también conocida como Actividad Mínima Detectable (AMD). El software empleado nos permite determinar el valor de AMD mediante el uso del algoritmo propuesto por Currie (Currie, 1997), siendo este método similar al empleado por la norma ISO.

6. Cromatografía en capa fina radioTLC (Thin Layer Chromatography)

Para realizar la prueba de radioTLC se empleó un cromatógrafo de la empresa Raytest modelo MiniGita con colimador de alta energía.

Se sembraron 10 microlitros de la muestra de orina radiactiva en forma de gota, lo más pequeña posible, sobre la línea de aplicación previamente marcada en una tira de gel de sílice. Una vez seca la muestra, se sumergió la tira en la solución de fase móvil metanol-agua (85 % - 15 %) situada en una cubeta, evitando que quedase sumergida la mancha de muestra aplicada. Se esperaron 30 minutos hasta que el frente de la fase móvil llegó casi al extremo superior de la tira. Se marcó con lapicero la altura del frente y se dejó secar el disolvente. Posteriormente se colocó la tira en el detector de radiación MiniGita para obtener el cromatograma.

7. Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico de las muestras se realizó con al menos tres resultados de experimentos independientes, de los cuales se calculó el promedio y la desviación estándar.

RESULTADOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. Eficiencia para la retención selectiva del ^{131}I procedente de las orinas de los pacientes en diferentes materiales de retención sometidos a distintos procesos de acondicionamiento

Como primera aproximación a la hipótesis de partida de este trabajo, se planteó evaluar la capacidad de retención del ^{131}I presente en las excretas procedentes de pacientes tratados con terapia metabólica para cáncer de tiroides, en diferentes materiales. Para ello se realizó una selección de compuestos comerciales presentados en cartuchos con conexiones tipo Luer que, por sus propiedades físico-químicas (Tabla 7) o por sus mecanismos de interacción con el yodo, pudieran presentar una afinidad extraordinariamente alta con este elemento. Como se ha comentado en el apartado de *Materiales y Métodos*, se optó por hacer pasar una muestra de orina radiactiva de 5 ml de volumen a través de los materiales y de forma manual.

En este tipo de columnas de extracción en fase sólida se recomienda un proceso previo de acondicionamiento del material que mejora ligeramente su rendimiento de fijación y elimina impurezas existentes en la resina. Otra función que se realiza en este proceso es la de compactar el material que lo compone, aumentando su homogeneidad y ofreciendo una resistencia al flujo de la orina menos irregular en la superficie de contacto (Grágeda y Grágeda, 2006).

Como se puede observar en la Tabla 12, algunos materiales presentaron valores de retención de ^{131}I casi despreciables como son los cartuchos CM, C18 o QMA, otros muy discretos como es el caso de la alúmina y destacaron otros sorbentes cuyo mecanismo de retención se basa en el intercambio aniónico. Estos últimos alcanzaron valores de retención próximos al 99 %. El efecto sobre ellos de los diferentes modos de acondicionamiento no pareció a priori muy significativo. Un detalle importante a resaltar es el elevado fondo radiactivo que presentaba la

instalación radiactiva en el momento de realizar las medidas, como se puede observar en la penúltima columna de la Tabla 12. Su valor era del orden del 6-7 % del valor de la muestra, lo que obligó posteriormente a realizar nuevos experimentos en entornos más controlados y con equipamiento de medida de la radiación mucho más sensible (espectrometría gamma con un detector de germanio).

Es importante resaltar que este primer grupo de experimentos se realizó con el único objetivo de valorar los tipos de compuestos y principios físico-químicos que resultaban más eficientes en su interacción con el ^{131}I .

Los datos de esta tabla pueden presentar cierto sesgo como consecuencia del uso de los materiales bajo su presentación comercial en cartuchos de diferente volumen, masa de compuesto, porosidad o recomendaciones de acondicionamiento.

CARTUCHO	ACONDIC.	Actividad inicial (μCi)	Actividad retenida (μCi)	Actividad no retenida (μCi)	Fondo (μCi)	% Retencion
PS-HCO3-Cfx	ETANOL	70,28 \pm 0,86	72,18 \pm 0,77	5,65 \pm 0,7	4,53 \pm 0,45	98,42 \pm 0,34
PS-HCO3-Cfx	ET+AGUA	70,79 \pm 0,81	71,76 \pm 1,17	7,02 \pm 0,65	4,60 \pm 0,4	96,59 \pm 0,38
PS-HCO3-Cfx	SA	71,31 \pm 1,1	72,15 \pm 1	6,36 \pm 0,42	5,05 \pm 0,23	98,17 \pm 0,33
QMA	ETANOL	71,65 \pm 1,06	15,09 \pm 0,71	61,16 \pm 0,92	4,47 \pm 0,47	20,88 \pm 0,97
QMA	ET+AGUA	70,72 \pm 1,07	15,57 \pm 0,41	59,97 \pm 0,71	5,10 \pm 0,17	22,40 \pm 1,41
QMA	SA	71,84 \pm 1,5	16,30 \pm 0,65	61,35 \pm 1,20	4,72 \pm 0,4	21,18 \pm 1,31
ALUMINA	ETANOL	71,38 \pm 0,9	22,53 \pm 1,02	51,88 \pm 1,21	4,53 \pm 0,4	33,68 \pm 1,85
ALUMINA	ET+AGUA	70,77 \pm 1,34	24,44 \pm 1,60	50,63 \pm 0,66	4,93 \pm 0,06	35,42 \pm 0,81
ALUMINA	SA	70,56 \pm 0,86	23,95 \pm 0,48	50,59 \pm 0,74	4,43 \pm 0,31	34,58 \pm 1,03
4CR	ETANOL	70,77 \pm 1,55	63,08 \pm 1,85	6,02 \pm 0,37	4,67 \pm 0,49	98,08 \pm 0,35
4CR	ET+AGUA	71,38 \pm 1,13	63,79 \pm 1,08	6,06 \pm 0,19	4,87 \pm 0,15	98,33 \pm 0,08
4CR	SA	70,43 \pm 1,40	66,26 \pm 1,45	5,51 \pm 0,53	4,93 \pm 0,25	99,18 \pm 0,43
MX	ETANOL	70,55 \pm 1,49	68,68 \pm 2,79	7,14 \pm 0,24	4,93 \pm 0,06	96,88 \pm 0,39
MX	ET+AGUA	70,90 \pm 1,77	67,15 \pm 1,56	10,5 \pm 0,56	4,80 \pm 0,26	91,97 \pm 0,45
MX	SA	73,58 \pm 2,16	74,17 \pm 4,44	5,56 \pm 0,31	4,83 \pm 0,21	99,02 \pm 0,2

CARTUCHO	ACONDIC.	Actividad inicial (μCi)	Actividad retenida (μCi)	Actividad no retenida (μCi)	Fondo (μCi)	% Retencion
C18	ETANOL	70,63 \pm 0,71	13,17 \pm 0,78	65,67 \pm 1,35	4,67 \pm 0,49	13,63 \pm 1,43
C18	ET+AGUA	72,17 \pm 1,1	13,6 \pm 1,35	65,53 \pm 1,6	4,67 \pm 0,29	15,67 \pm 0,77
C18	SA	71,35 \pm 0,56	13,75 \pm 0,58	64,23 \pm 0,9	4,53 \pm 0,45	16,33 \pm 1,05
CM	ETANOL	70,5 \pm 0,88	12,98 \pm 0,57	64,97 \pm 1,7	4,52 \pm 0,45	14,25 \pm 1,79
CM	ET+AGUA	71,43 \pm 1,15	14,89 \pm 1,18	63,51 \pm 1,57	4,63 \pm 0,4	17,57 \pm 1,58
CM	SA	71,40 \pm 1,85	15,07 \pm 0,83	67,13 \pm 1,4	4,87 \pm 0,15	12,79 \pm 0,94

Tabla 12: Retención del ^{131}I de las excretas radiactivas en los diferentes materiales de retención y con distintos tratamientos para su acondicionamiento. Análisis de la capacidad de retención del ^{131}I en PS- HCO_3^- Cfx, QMA, Alúmina, 4CR, MAX, C18 y CM sin acondicionar y con acondicionamiento previo, tras el paso de 5 ml de excreta radiactiva. Los valores están expresados como el promedio \pm la desviación estándar de un mínimo de tres experimentos por cada condición, en unidades de μCi y empleando un activímetro PTW Curimenter y Capintec CRC-15.

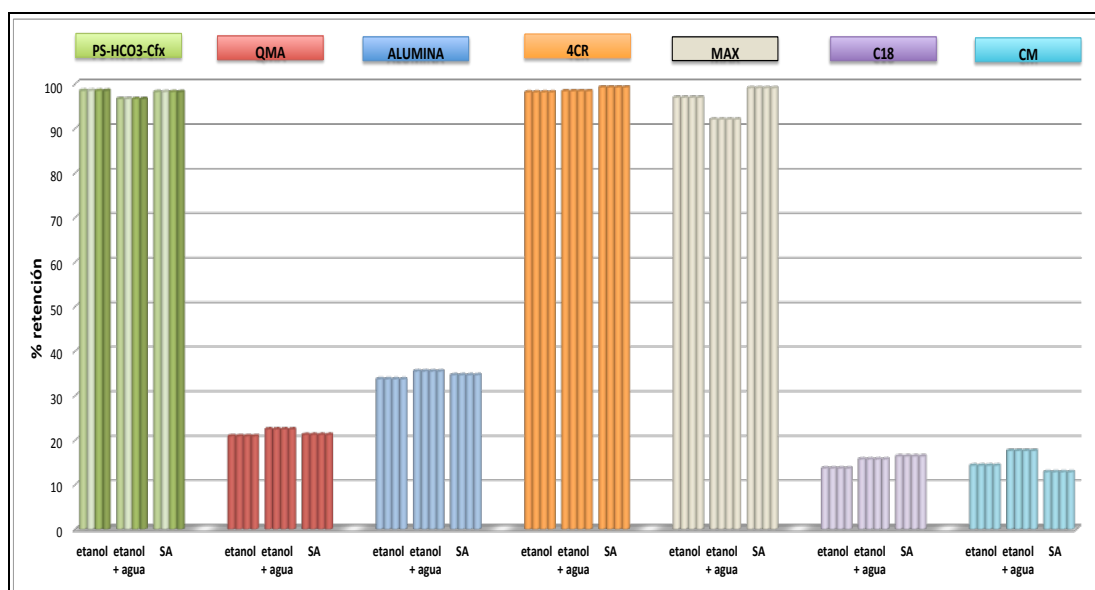


Figura 23: Representación gráfica del porcentaje de retención del ^{131}I en los diferentes sorbentes con distintos tratamientos para su acondicionamiento.

Con la finalidad de conocer si hay un efecto estadísticamente significativo en la capacidad de fijación del radioyodo en los diferentes

sorbentes como consecuencia del proceso de acondicionamiento empleado, se ha realizado un análisis de la varianza (ANOVA) de una vía tras normalizar los valores obtenidos. En la Tabla 13 se muestran los resultados obtenidos empleando etanol, etanol + agua, y sin acondicionar (SA).

	<i>n</i>	Promedio	Desv Estándar	Coef Variación	Mínimo	Máximo	Sesgo Estandarizado	Curtosis Estandarizada
etanol	7	96,91	0,13	0,13 %	96,65	97,03	-1,69	1,54
etanol agua	7	97,08	0,18	0,19 %	96,87	97,46	1,63	1,70
SA	7	96,97	0,21	0,22 %	96,51	97,21	-1,97	2,39
Total	21	96,98	0,18	0,19 %	96,51	97,46	-0,48	2,74

Tabla ANOVA

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,1006	2	0,0503	1,50	0,2494
Intra grupos	0,6036	18	0,0335		
Total (Corr.)	0,7043	20			

Tabla 13: Análisis ANOVA para conocer el efecto del proceso de acondicionamiento de los materiales de retención.

La tabla ANOVA descompone la varianza de los tratamientos de acondicionamiento realizados en dos componentes: un componente entre-grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a 1,50, es el cociente entre el valor estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor-P de la razón-F es mayor o igual que 0,05, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media del tipo de material de retención y el acondicionamiento realizado, con un nivel del 95,0 % de confianza.

2. Comportamiento de los diferentes materiales de retención de ^{131}I a la repetición de sucesivos ciclos de extracción-secado de orina

Con estos experimentos se pretendió valorar si un cartucho de un material o materiales concretos podía ver alterada su capacidad de retención de ^{131}I cuando era sometido a varios ciclos de extracción y secado, como podría ocurrir durante los 3 o 4 días de ingreso en los que el paciente podría orinar varias veces al día. Algunos compuestos de la orina son químicamente agresivos y podrían alterar la matriz y los grupos de intercambio de los materiales de retención si permanecen en contacto con ellos durante un periodo de tiempo prolongado. De estos experimentos también se obtuvieron indicios de la tendencia a la colmatación de los materiales ensayados causada por los sedimentos de la orina (Hilt y col., 2014; Rose y col., 2015).

Para este estudio se seleccionaron los sorbentes que habían mostrado mayor capacidad de retención de ^{131}I y, al no observarse diferencias significativas entre acondicionarlos o no, se optó por usarlos sin acondicionar.

Los resultados (Tabla 14) mostraron que en el caso del PS- HCO_3^- Cfx disminuyó progresivamente el porcentaje de retención desde 97,4 % del primer ciclo hasta 64,9 % del quinto ciclo. Además, el material se colmató tras el paso de 35 ml de orina radiactiva. En el caso del cartucho MAX el porcentaje de retención disminuyó desde un 99,7 % del primer ciclo a un 6 % del quinto. Asimismo, se observó un deterioro de la configuración del material llegado ese ciclo. En el caso de la columna 4CR el porcentaje de fijación disminuyó en menor medida con el paso de los ciclos. Al primer paso presentó un 99,4 % de retención, mientras que al quinto tenía un 99,6 % y al décimo un 95,1 % (Figura 24). Además, no presentó síntomas de colmatación tras el paso de 140 ml de volumen procesado.

El fondo medido en estos experimentos fue de $5,7 \pm 0,5$ expresado en unidades de μCi .

De la valoración de los datos obtenidos hasta este punto se estimó que el cartucho de extracción 4CR representaba el conjunto de materiales con mejor fijación del ^{131}I , el tipo de configuración que mejor había funcionado y comportamiento de uso más robusto de los materiales ensayados. Por tanto sería el seleccionado como base para continuar con el desarrollo del futuro cartucho prototipo.

PS-HCO3-Cfx				
Nº Ciclo	Actividad inicial (μCi)	Actividad retenida (μCi)	Actividad no retenida (μCi)	% Retencion
Ciclo 1	$70,13 \pm 1,40$	$71 \pm 1,12$	$7,50 \pm 0,60$	$97,44 \pm 0,84$
Ciclo 2	$69,53 \pm 2,62$	$135,67 \pm 4,73$	$8,70 \pm 0,53$	$95,68 \pm 0,77$
Ciclo 3	$74,23 \pm 3,46$	$198,33 \pm 4,16$	$13,63 \pm 0,45$	$89,10 \pm 0,47$
Ciclo 4	$78,13 \pm 2,01$	257 ± 5	$21,33 \pm 1,53$	$79,74 \pm 2,82$
Ciclo 5	$90,33 \pm 4,51$	$348 \pm 4,36$	$37,33 \pm 2,08$	$64,91 \pm 3,22$

MAX				
Nº Ciclo	Actividad inicial (μCi)	Actividad retenida (μCi)	Actividad no retenida (μCi)	% Retencion
Ciclo 1	$75,56 \pm 2,89$	$77,43 \pm 2,31$	$5,90 \pm 0,20$	$99,69 \pm 0,19$
Ciclo 2	$72,53 \pm 2,67$	$144,83 \pm 3,55$	$7 \pm 0,50$	$98,18 \pm 0,76$
Ciclo 3	$73,97 \pm 1,91$	$202 \pm 3,61$	$15,67 \pm 1,53$	$86,55 \pm 1,79$
Ciclo 4	$72,60 \pm 2,62$	$243,33 \pm 4,04$	$33,67 \pm 1,53$	$61,49 \pm 0,73$
Ciclo 5	$244 \pm 5,57$	$253,67 \pm 2,08$	$235 \pm 4,58$	$6,01 \pm 2,05$

4CR				
Nº Ciclo	Actividad inicial (μCi)	Actividad retenida (μCi)	Actividad no retenida (μCi)	% Retencion
Ciclo 1	71,33 ± 2,51	69 ± 2	5,94 ± 0,16	99,67 ± 0,21
Ciclo 2	74,70 ± 1,47	125,30 ± 2,38	6 ± 0,26	99,60 ± 0,35
Ciclo 3	71,78 ± 2,25	182,30 ± 3,16	6,10 ± 0,17	99,44 ± 0,25
Ciclo 4	71 ± 3,61	238,33 ± 3,51	6,10 ± 0,20	99,45 ± 0,25
Ciclo 5	260,67 ± 4,51	490,33 ± 4,53	6,70 ± 0,17	99,62 ± 0,07
Ciclo 6	246,67 ± 4,04	717,67 ± 3,79	8,40 ± 0,26	98,90 ± 0,12
Ciclo 7	250 ± 5,57	936,67 ± 3,05	8,90 ± 0,85	98,72 ± 0,35
Ciclo 8	266,33 ± 4,16	1188,66 ± 4,04	10,90 ± 0,53	98,05 ± 0,22
Ciclo 9	251 ± 4,36	1419 ± 3,61	14,03 ± 0,42	96,68 ± 0,19
Ciclo 10	267,67 ± 4,16	1669,30 ± 4,51	17,67 ± 1,53	95,53 ± 0,52

Tabla 14: Retención del ^{131}I en los diferentes materiales tras el paso de 5-10 ciclos de excretas radiactivas. Análisis de la capacidad de retención del ^{131}I de PS-HCO₃⁻Cfx, MAX y 4CR tras el paso de 5 ml de excreta radiactiva durante 5-10 ciclos. Los valores están expresados como el promedio ± la desviación estándar de un mínimo de tres experimentos por cada condición en unidades de μCi y empleando un activímetro PTW Curimenter.

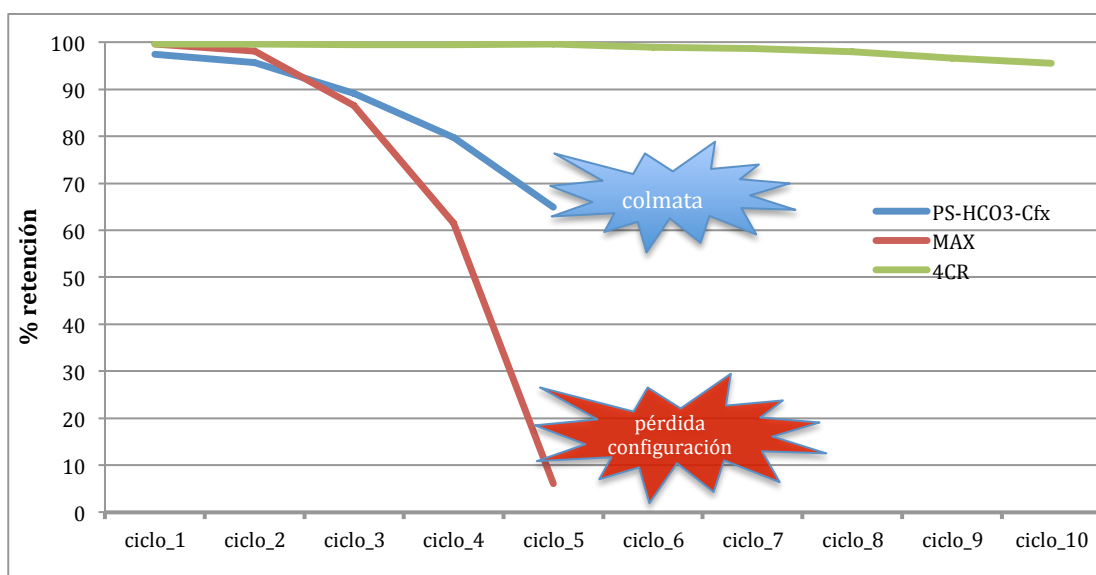


Figura 24: Retención del ^{131}I en los diferentes materiales tras el paso de 5-10 ciclos de excretas radiactivas.

3. Eficiencia del cartucho 4CR y el sorbente IC-Ag para la retención del ^{131}I medido en un activímetro con bajo fondo

Como se referencia en el apartado 1, los elevados valores de fondo en la instalación durante el registro de datos (6-7 % del valor de la muestra), no permitieron conocer el valor de eficiencia de retención de los materiales probados con la certeza necesaria para determinar la viabilidad funcional del prototipo aquí planteado. El hecho de que los valores de radiactividad en la muestra tratada fueran del mismo orden que el fondo detectado por el activímetro abre un rango de partida en el valor de la eficiencia de retención del ^{131}I entre el 99 % y el 100 %. Para entender la relevancia de este dato, en términos de actividad podría suponer entre 0 y 55 MBq para una dosis media de ^{131}I administrada a un paciente. En el caso menos favorable se superaría la normativa legal de vertido en un factor de 10^5 , sin considerar el factor de dilución.

Con el objetivo de acotar este rango de lectura se realizaron ensayos en unas condiciones de bajo fondo (aproximadamente del 0,4 % respecto a la muestra) en el entorno de la zona de medida donde estaba instalado el activímetro con el que se llevaron a cabo las medidas (Atomlab 500, BIODEx). Para ello se pasó orina radiactiva por un nuevo grupo de cartuchos 4CR y se aprovechó la oportunidad para probar un nuevo material cuyo mecanismo de retención era diferente a todos los probados hasta ese momento. El material del cartucho (IC-Ag) contenía un compuesto de plata que reacciona con los haluros, especialmente el yodo, formando un precipitado insoluble de yoduro de plata (AgI).

Los datos obtenidos reflejaron una capacidad de retención por parte del cartucho 4CR cercano al 100 %. El valor de fondo de la instalación registrado por el activímetro siguió significando, aun así, una limitación para determinar con exactitud la verdadera capacidad de retención del compuesto ensayado (Tabla 15).

Por otro lado, la eficacia del nuevo material probado (IC-Ag) tras ser acondicionado, presentó niveles de retención similares en magnitud a los del 4CR, confirmando las expectativas depositadas en sus propiedades de interacción con el yodo.

Material	Actividad inicial (μCi)	Actividad retenida (μCi)	Actividad no retenida (μCi)	Fondo (μCi)	% Retencion
4CR	$554 \pm 70,87$	$539,33 \pm 68,13$	$1,55 \pm 0,21$	$1,45 \pm 0,08$	$99,98 \pm 0,02$
IC-Ag	$557,66 \pm 67,24$	$520 \pm 63,27$	$1,45 \pm 0,16$	$1,34 \pm 0,14$	$99,98 \pm 0,01$

Tabla 15: Actividad en μCi de ^{131}I retenida en el cartucho 4CR y en el IC-Ag tras el paso de 5 ml de excretas radiactivas. Se muestran los resultados de tres experimentos independientes con el promedio \pm la desviación estándar, empleando un activímetro BIODEX modelo Atomlab 500.

4. Valoración del fenómeno de arrastre del ^{131}I retenido en el material sorbente tras el paso de agua de lavado

La disminución en el porcentaje de retención observada en el apartado 2 tras sucesivos ciclos de extracción sobre un mismo cartucho 4CR podría explicarse, bien porque el material perdiera propiedades para retener el ^{131}I tras realizarse sucesivos ciclos o bien porque se produjera un efecto de lavado de una pequeña fracción del ^{131}I ya retenido en el sorbente. Para comprobarlo se plantearon nuevos experimentos haciendo pasar un volumen de 5 ml de agua de lavado (procedente de la red sanitaria) sobre los cartuchos descritos en el apartado 3.

De los datos obtenidos se puede observar que tras el paso de los 5 ml de agua tanto por el 4CR como por el IC-Ag (Tabla 16) los niveles de ^{131}I presentes en el agua de lavado son prácticamente indetectables, dando un porcentaje de arrastre del $0,01 \% \pm 0,02 \%$ (promedio \pm desviación estándar). Con este dato se puede concluir que el paso por el cartucho de

extracción de un volumen limitado de agua de lavado no supone el arrastre de una cantidad significativa de ^{131}I .

Material	Actividad inicial (μCi)	Actividad retenida (μCi)	Actividad no retenida (μCi)	Fondo (μCi)	% Arrastrado	% Retenido
4CR	541 \pm 59,03	537,67 \pm 57,55	1,42 \pm 0,13	1,38 \pm 0,12	0,01 \pm 0,02	99,92 \pm 0,27
IC-Ag	513,67 \pm 64,39	510 \pm 64,09	1,39 \pm 0,17	1,36 \pm 0,16	0,01 \pm 0,003	99,83 \pm 0,16

Tabla 16: Actividad de ^{131}I arrastrada por el paso de 5 ml de agua de lavado a través del 4CR e IC-Ag. En la tabla se representa el porcentaje de ^{131}I arrastrado de los cartuchos por el paso de agua de lavado así como el porcentaje de ^{131}I que queda retenido después del lavado. Se muestran los resultados de tres experimentos independientes con el promedio \pm desviación estándar.

5. Determinación de la eficiencia de retención del ^{131}I de las excretas radiactivas por cada una de las capas de material que conforman el cartucho 4CR

Se planteó obtener información de la eficacia de retención de cada una de las capas de los cartuchos 4CR con la intención de valorar si, como se había determinado en los experimentos del apartado 1 con materiales similares, algunas de estas resinas no aportarían suficiente valor a la eficacia total del conjunto y por tanto pudieran suprimirse o sustituirse por otros materiales de contrastada eficiencia de retención como el IC-Ag.

Para ello se desmontaron los cartuchos 4CR empleados en los experimentos del apartado 3 y se extrajo el material que formaba cada capa y que estaban configuradas de la siguiente forma: en primer lugar el material de retención catiónica (PS-H^+), en segundo lugar el de retención aniónica (PS-HCO_3^-), después el óxido de aluminio (ALOX N) y por último la resina de retención de moléculas poco polares (HR-P). Se midieron por separado cada una de las resinas en el activímetro anteriormente descrito y se obtuvieron los siguientes datos: el porcentaje de retención total fue del 99,98 % (Tabla

15, cartuchos 4CR), la capa catiónica retuvo un 14,21 %, la aniónica un 83,24 %, la de óxido de aluminio un 0,35 % y la de fase reversa un 0,35 % (Tabla 17).

Material	Actividad retenida (μCi)	% Retención
PS-H ⁺	77,9 \pm 5,11	14,21 \pm 0,53
PS-HCO ₃ ⁻	457,33 \pm 49,66	83,24 \pm 2,97
ALOX N	1,95 \pm 0,14	0,35 \pm 0,01
HR-P	1,94 \pm 0,19	0,35 \pm 0,003

Tabla 17: Porcentajes de retención de los diferentes materiales que conforman los cartuchos 4CR. Los valores están expresados como el promedio \pm la desviación estándar de un mínimo de tres experimentos por cada condición, medidos en un activímetro BIODEX modelo Atomlab 500.

Los datos de retención de la capa PS-H⁺ de intercambio catiónico concuerda razonablemente con los obtenidos en el apartado 1 con un cartucho de similares características (Accell CM). Las medidas de retención de las dos últimas capas no fueron valorables al estar situadas después de la capa de intercambio aniónico, la cual atrapa casi la totalidad del ¹³¹I. Por esta razón se plantearon unos nuevos ensayos para analizar de forma individual cada una de las resinas que conforman los cartuchos 4CR y así determinar con exactitud su comportamiento real de afinidad al ¹³¹I mediante un equipo de mayor sensibilidad (detector de germanio).

Los resultados de la Tabla 18 corresponden a los componentes individuales de las columnas 4CR. Con la intención de conocer su capacidad neta de retención, se les pasó 5 ml de orina radiactiva, siendo la actividad de las muestras utilizadas de 2.300 Bq/l \pm 1.300 Bq/l con una incertidumbre del 3,76 % \pm 0,50 % y una actividad mínima detectable (AMD) de 1,5 x 10² Bq/l.

Hasta este momento los cartuchos 4CR siempre se habían empleado en formato multicomponente, en el que la retención del radioyodo por parte de unas capas no permite reconocer con certeza la afinidad por el ^{131}I de las capas posteriores. Los valores resultaron llamativos por mostrarse en general todos los materiales significativamente más eficientes que cuando lo hacían en el cartucho multicapa. La resina PS-H⁺ mostró una retención de un 73,67 %, la alúmina de un 84,01 %, el sorbente HR-P de un 84,79 % y la capa PS-HCO₃⁻ de un 99,97 %.

Material	Actividad (Bq/ l)	Incertidumbre (%)	AMD (Bq/ l)	% Retención
PS-H	214,02 ± 17,68	4,03 ± 0,42	2,34E-02	73,67 ± 2,17
Alumina	130,03 ± 20,65	3,72 ± 0,50	1,71E-02	84,01 ± 3,54
HR-P	123,58 ± 15,88	3,71 ± 0,85	1,68E-02	84,79 ± 1,85
PS-HCO ₃ ⁻	0,22 ± 0,12	6,50 ± 2,05	1,53E-02	99,97 ± 0,02

Tabla 18: Porcentajes de retención en cada una de las capas que componen los cartuchos 4CR. Los valores están expresados como el promedio ± la desviación estándar de un mínimo de tres experimentos por cada condición medidos por espectrometría gamma con un detector de germanio.

6. Determinación de posibles especies químicas unidas a ^{131}I presentes en las excretas de pacientes tratados

Aunque la presencia del ^{131}I en la orina parece casi totalmente asociada a la forma de yoduro, está descrito en la literatura que este radionucleido puede formar parte de hormonas y aminoácidos en un pequeño porcentaje (Cameron, 1960; Savoie 1973), por lo que un cartucho de extracción perfecto debería contemplar varios componentes sorbentes con afinidad por los distintos compuestos en los que pueda estar presente el ^{131}I en la orina, incluyendo situaciones patológicas con alteraciones en la composición habitual de la orina.

Una forma sencilla de valorar el número de especies químicas con presencia de un elemento radiactivo es la radiocromatografía en capa fina (radioTLC), en la que una siembra de la muestra se hace ascender por una tira de cromatografía por efecto de una fase móvil apropiada. Cada especie química existente en la muestra avanza en distinto grado por la tira cromatográfica y su presencia se determina mediante un detector de radiactividad. Como se muestra en la Figura 25, aparece en el radiocromatograma un único pico radiactivo con presencia de ^{131}I a 48 mm que coincide con el pico del ion yoduro.

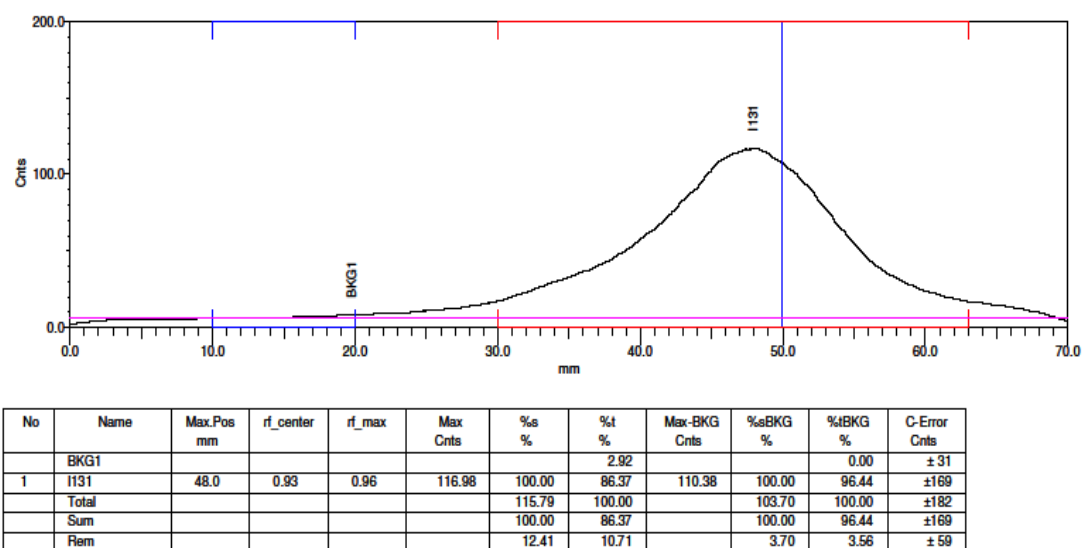


Figura 25: Análisis mediante radioTLC de las excretas radiactivas. Se observa un único pico que coincide con ^{131}I en forma de ion yoduro.

7. Determinación precisa de la eficiencia de los materiales de retención en unidades de Bq/l mediante espectrometría gamma con un detector de germanio

Como se adelantaba en el apartado 3, para conocer el verdadero porcentaje de retención de los materiales sorbentes, con la exactitud suficiente para compararla con los límites de vertido establecidos, las siguientes medidas se realizaron en un equipo mucho más sensible y preciso que un activímetro, como es un detector de germanio.

En los experimentos de los apartados anteriores, midiendo las excretas radiactivas con un activímetro y con un fondo muy bajo en el entorno de la zona de medida, se determinaron eficiencias de retención de hasta el 99,98 %. No obstante, teniendo en cuenta que el límite de vertido a la red de saneamiento para el ^{131}I es de 75 Bq/l, antes de dilución en el colector y que el límite de detección en el activímetro utilizado se acerca a 0,1 μCi ($3,7 \times 10^3$ Bq), se planteó repetir la determinación de ^{131}I en orinas tratadas en algunos experimentos anteriores.

Con este objetivo se realizaron nuevas medidas por espectrometría gamma con un detector de germanio. También se midieron las muestras de orina procesada con los primeros prototipos. Los resultados se expresan desde este momento en unidades de Bq/l.

Como paso previo a las medidas de las excretas antes y después del paso por el prototipo, se determinó el fondo radiactivo de la geometría empleada, que en este caso se trató de duquesa de 65 ml de polietileno de alta densidad y bajo fondo radiactivo.

En la Figura 26 se muestra el espectro correspondiente a la medida del fondo que se realizó para un tiempo de contaje de 86400 segundos. Como se puede ver en la misma solo se detectan actividades de isótopos naturales y el valor de ^{131}I es inferior al límite de detección, $< 1 \cdot 10^{-1}$ Bq/l. A diferencia de lo que ocurría en las medidas realizadas con los activímetros, en este caso no existe ningún problema con el fondo ambiental.



159

Como se muestra en la Tabla 19, las eficiencias de retención de los cartuchos de extracción en fase sólida basados en retención aniónica fueron del 99,95 % y 99,90 % (PS-HCO₃⁻ y PS-HCO₃-Cfx respectivamente), valores en consonancia con los obtenidos en experimentos anteriores. De igual manera, el sorbente basado en reacciones de precipitación con plata (IC-Ag) proporcionó una retención del 99,92 % y el 4CR un 99,99 %. Cuando se combinaron ambos materiales (4CR-ICAg), se obtuvo un valor superior al 99,99 %.

La actividad de las muestras utilizadas fue de $2.300 \text{ Bq/l} \pm 1.300 \text{ Bq/l}$ con una incertidumbre del $3,76 \% \pm 0,50 \%$ y una actividad mínima detectable (AMD) de $1,5 \times 10^2 \text{ Bq/l}$. En la Figura 27 se muestra el espectro correspondiente a esta muestra.

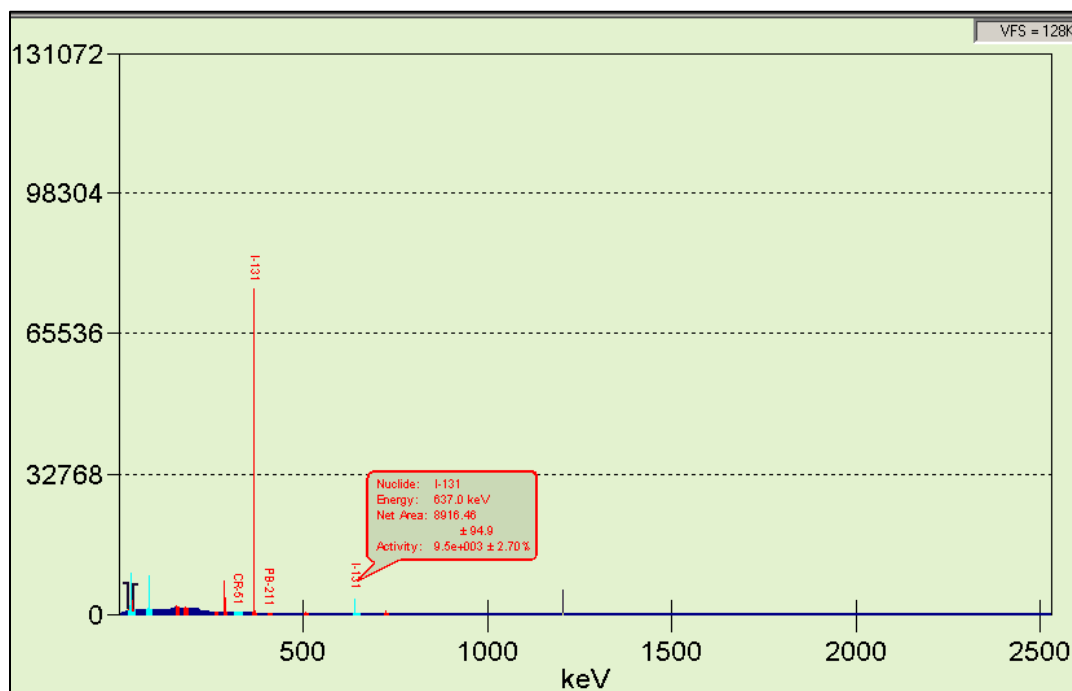


Figura 27: Espectro gamma correspondiente a una de las muestras de orina antes de pasar por el dispositivo (4CR-ICAg). La actividad medida de ^{131}I una vez corregida por los correspondientes factores de dilución y eficiencia de la geometría empleada se obtuvo una actividad de (2.520 ± 180) Bq/l.

Material	Actividad (Bq/l)	Incertidumbre (%)	AMD (Bq/l)	% Retención
PS-HCO3-	$0,35 \pm 0,13$	$6,5 \pm 1,25$	$1,60\text{E-}02$	$99,95 \pm 0,02$
PS-HCO3-Cfx	$1,29 \pm 0,19$	$5,65 \pm 2,47$	$2,50\text{E-}02$	$99,91 \pm 0,07$
IC-Ag	$0,69 \pm 0,81$	$4,95 \pm 0,92$	$2,10\text{E-}02$	$99,92 \pm 0,11$
4CR	$0,09 \pm 0,15$	$7,8 \pm 3,36$	$5,80\text{E-}03$	$99,99 \pm 0,01$
4CR-ICAg	$0,01 \pm 0,005$	$7,7 \pm 0,14$	$7,00\text{E-}04$	$99,99 \pm 1\text{E-}04$

Tabla 19: Porcentaje de retención de los diferentes cartuchos de extracción en fase sólida. En la tabla se muestra el porcentaje de retención tanto de los materiales individuales como de la suma de varios de ellos. Los resultados son la media de al menos tres experimentos expresados como promedio \pm desviación estándar, medidos en un detector de germanio.

8. Primera prueba con un prototipo

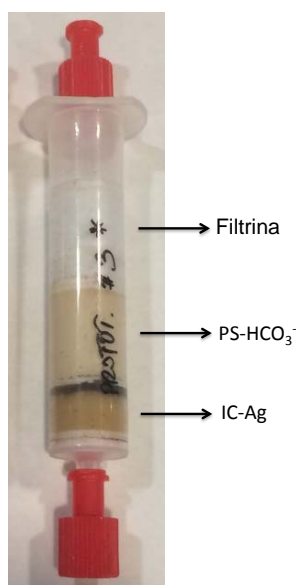


Figura 28: Prototipo. Columna de retención formada por tres capas: 960 mg de PS-HCO_3^- , 300 mg de IC-Ag y 200 mg de filtrina separadas por frits y compactadas manualmente.

A pesar de confirmarse que casi todas las capas de materiales empleados presentaban una afinidad importante por el ^{131}I mediante mecanismos físico-químicos diferentes, la variabilidad de los datos de algunas de ellas a causa de pequeños cambios en su preparación o condiciones de uso hacía pensar que el mecanismo de retención entre el yodo y el sorbente en estos casos no era lo suficientemente fuerte para la aplicación deseada.

Por ello el primer prototipo propuesto contemplaba dos capas de diferentes sorbentes, una para retención por intercambio aniónico (PS-HCO_3^-) y otra de precipitación de sales insolubles por reacción del ^{131}I con cationes de plata (IC-Ag). Ambas parecían consistentes y robustas en todas las condiciones ensayadas y presentaban excelentes niveles de retención. Además se incluyó un prefiltro selectivo poco exigente (filtrina) para los componentes de mayor granulometría de la orina. Con este prototipo se obtuvieron porcentajes de retención del 99,99 % (Tabla 20).

Material	Actividad (Bq/l)	Incertidumbre (%)	AMD (Bq/l)	% Retención
Filtrina-PS-HCO ₃ ⁻ -Ag	0,07± 0,11	10 ± 2,04	8,00E-04	99,99 ± 0,01

Tabla 20. Porcentaje de retención del ¹³¹I en el prototipo. Los resultados son la media de al menos tres experimentos expresados como promedio ± desviación estándar, medidos con un detector de germanio.

En la Figura 29 se muestran los espectros correspondientes a las medidas antes y después de hacer pasar la muestra de orina por el prototipo.

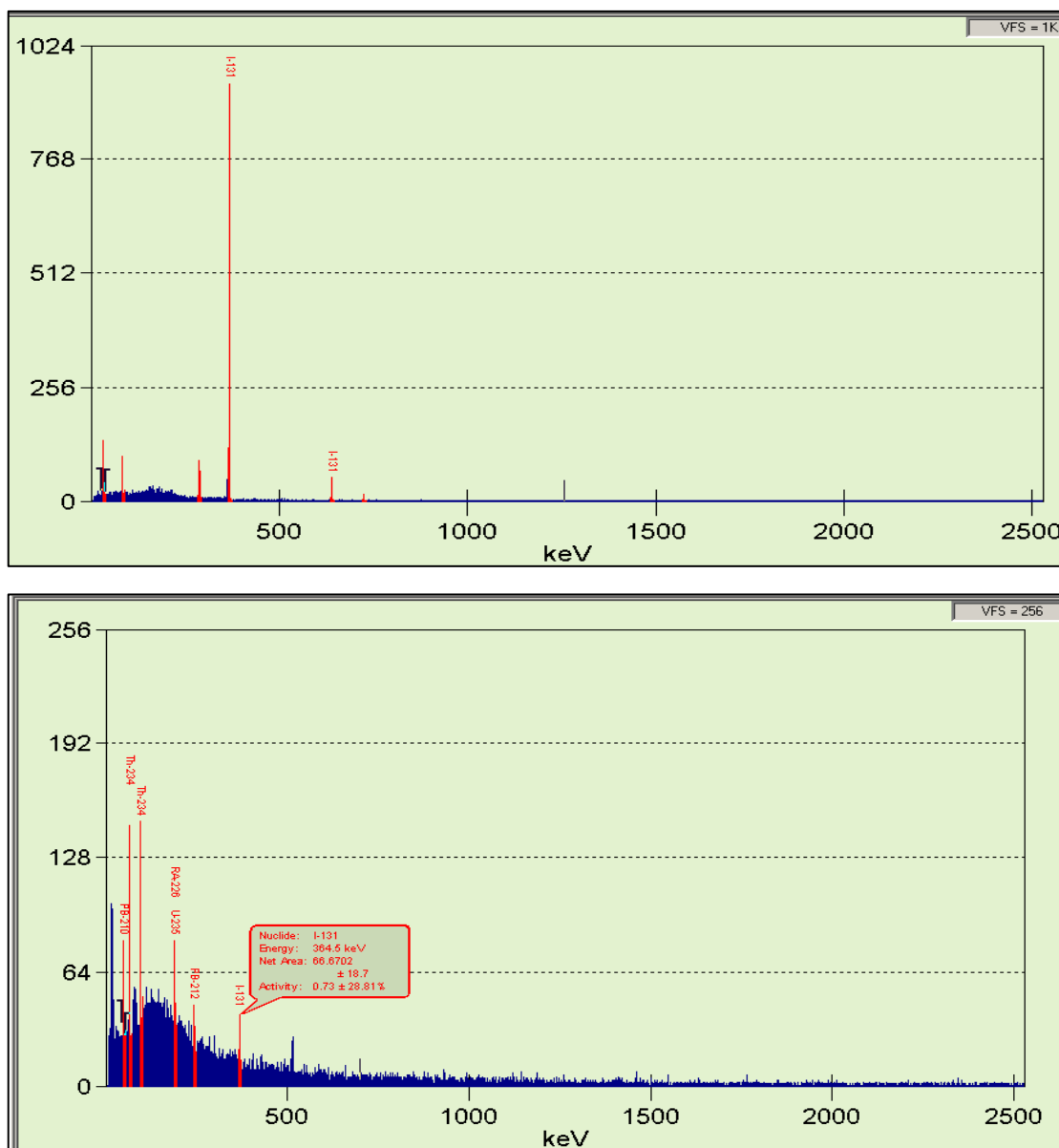


Figura 29: Espectros gamma correspondientes a la muestra antes (imagen superior) y después (imagen inferior) de pasar por el prototipo. En el canal de 364 keV se aprecia el pico del ^{131}I . En el eje de ordenadas se representa la actividad de la muestra expresada en cuentas sin factores de corrección.

Se quiso determinar también qué porcentaje de retención de ^{131}I había tanto en la filtrina como en la capa aniónica (PS-HCO_3^-) y la capa IC-Ag de los prototipos, encontrando que se retenía un 27,5 % de ^{131}I en la filtrina, un 70,4 % en la capa aniónica y un 2,04 % la capa de IC-Ag (Tabla 21).

Material	Actividad retenida (Bq)	Incertidumbre (%)	% Retención
Filtrina	247208 ± 70594	$3,66 \pm 0,15$	$27,55 \pm 0,62$
PS-HCO ₃ ⁻	607036 ± 215328	$3,92 \pm 0,35$	$70,40 \pm 1,85$
IC-Ag	19513 ± 5029	$4,30 \pm 0,24$	$2,04 \pm 0,83$

Tabla 21: Porcentajes de ^{131}I retenido en los diferentes materiales del prototipo. Los resultados son la media de al menos tres experimentos expresados como promedio \pm desviación estándar, medidos en un detector de germanio.

Como en casos anteriores era importante conocer el comportamiento del conjunto al paso de agua de lavado. Para evaluar si el ^{131}I retenido en los diferentes materiales se arrastraba con agua de lavado, se pasaron 5 ml a través de los materiales una vez pasada la orina radiactiva por ellos.

Como se puede ver en la Tabla 22, los porcentajes de arrastre de ^{131}I en los cartuchos que contienen tanto el material de retención aniónica como el de IC-Ag fueron muy bajos, menores del 0,03 % y llegando a 0,005 % en el caso del prototipo y 0,003 % en el caso del 4CR. En el material catiónico (PS-H^+) el arrastre fue de un 4,03 %, en el de alúmina un 1,48 % y en el HR-P de un 3,99 %.

Material	Actividad (Bq/l)	Incertidumbre (%)	AMD (Bq/l)	% Arrastre
PS-H	34,67 ± 8,88	3,60 ± 0,85	4,10E-02	4,03 ± 1,44
Alumina	12,03 ± 1,14	3,60 ± 0,50	3,40E-02	1,48 ± 0,95
HP-R	32,43 ± 5,68	3,60 ± 0,55	3,70E-02	3,99 ± 1,25
PS-HCO ₃ -Cfx	0,31 ± 0,12	8,50 ± 2,80	1,40E-02	0,04 ± 0,01
PS-HCO ₃ -	0,02 ± 8E-03	3,60 ± 0,25	9,00E-04	3E-03 ± 6E-04
IC-Ag	0,27 ± 0,09	8,50 ± 2,40	2,10E-02	0,03 ± 6E-03
4CR	1,64E-03 ± 1,06E-03	18,5 ± 9,75	9,70E-04	2E-04 ± 1E-04
Filtrina-PS-HCO ₃ ⁻ -Ag	0,04 ± 0,01	7,40 ± 1,85	1,20E-03	5E-03 ± 8E-04

Tabla 22: Porcentaje de ¹³¹I arrastrado con el paso de 5 ml de agua de lavado. Tras el paso de la orina radiactiva por los materiales de retención se hizo pasar agua de lavado para obtener el porcentaje de arrastre del ¹³¹I previamente retenido en cada cartucho de extracción.

9. Determinación de la influencia de la velocidad de paso de la muestra por el cartucho de extracción sobre la capacidad de retención de los sorbentes

El proceso de retención del ¹³¹I en el material sorbente mediado por el intercambio iónico entre la fase móvil y estacionaria debería mostrar una relación inversa entre la velocidad de paso de la muestra y la eficiencia de retención del material. Un paso de la muestra lento debería favorecer el proceso descrito y mejorar por tanto la eficiencia de retención del ¹³¹I. Por el contrario un paso demasiado rápido dificultaría este proceso y además podría provocar un proceso de arrastre de átomos de ¹³¹I que ya estuvieran unidos al sorbente.

El objetivo de este apartado fue conocer si la velocidad con la que la muestra atraviesa el material sorbente era un parámetro crítico o por el contrario había un rango más o menos amplio alrededor del valor recomendado por los fabricantes de los cartuchos, en los que la eficacia de retención del ¹³¹I se mantenía intacta.

En los cartuchos de retención probados (4CR, 4CR-ICAg y prototipos) se recomienda un paso de muestra de aproximadamente 2 ml por minuto. Esto se corresponde en la práctica con un paso lento de la muestra (gota a gota). El proceso se repitió a una velocidad de paso muy superior (5 ml por minuto) que daba lugar a un caudal ininterrumpido de muestra procesada a la salida del cartucho, lo que supone una situación claramente desfavorable para el experimento. La cantidad de ^{131}I presente en la orina tratada se muestra en la Tabla 23:

Material	Velocidad de paso (ml/min)	Actividad (Bq/l)	Incertidumbre (%)	AMD (Bq/l)	% Retención
4CR	2	$4,60\text{E-}03 \pm 1,31\text{E-}03$	$12,30 \pm 4,87$	$1,00\text{E-}03$	$99,9994 \pm 1\text{E-}04$
	5	$5,24\text{E-}03 \pm 1,52\text{E-}03$	$8,40 \pm 3,24$	$6,00\text{E-}04$	$99,9994 \pm 1\text{E-}04$
4CR-ICAg	2	$5,85\text{E-}03 \pm 1,25\text{E-}03$	$6,50 \pm 2,02$	$4,00\text{E-}04$	$99,9993 \pm 1\text{E-}04$
	5	$7,50\text{E-}03 \pm 1,63\text{E-}03$	$7,60 \pm 2,36$	$5,00\text{E-}04$	$99,9991 \pm 1\text{E-}04$
Prototipo	2	$1,94\text{E-}03 \pm 7,5\text{E-}04$	$8,70 \pm 2,89$	$3,00\text{E-}04$	$99,9998 \pm 1\text{E-}04$
	5	$3,13\text{E-}03 \pm 9,8\text{E-}04$	$7,60 \pm 2,55$	$7,00\text{E-}04$	$99,9996 \pm 1\text{E-}04$

Tabla 23: Porcentajes de ^{131}I retenido en los diferentes materiales tras el paso de la orina radiactiva a dos velocidades de paso diferentes. Se muestra la media de al menos tres experimentos del cartucho 4CR y del prototipo expresados como promedio \pm desviación estándar, medidos en un detector de germanio.

De los datos se desprende que la velocidad de paso no es un factor tan crítico como inicialmente se planteaba y que incluso con flujos de muestra muy superiores a los recomendados no se veía alterada significativamente la capacidad de retención de los materiales.

10. Colmatación de los materiales de retención del ^{131}I debido a los sedimentos y otros compuestos presentes en las orina

Puesto que se había observado en los apartados anteriores que incluso volúmenes pequeños de orina eran capaces de dar síntomas de colmatación en algunos de los materiales sorbentes empleados, se

reconoció la necesidad de retener aquellos compuestos habituales de la orina que presentaban mayor granulometría antes de alcanzar la superficie de contacto de la resina.

Los materiales sorbentes presentan un tamaño de poro muy pequeño, de hasta un centenar de Angstroms. Algunos componentes de la orina superan las 20 micras y en cantidad suficiente como para generar una torta incompresible de sedimento en el frente de contacto de la primera capa de material de retención que haría inviable el uso de este tipo de cartuchos para la aplicación descrita. Estratégicamente la superficie de contacto del material de extracción no puede exceder de uno o dos centímetros cuadrados si se desea poder blindarlo con un espesor de plomo o tungsteno que permita una manipulación cómoda por parte del personal encargado de sustituirlo para cada paciente.

Parecía inicialmente razonable pensar, que conociendo la granulometría correcta de la orina, podría diseñarse un prefiltro multicapa selectivo por tamaño, capaz de proteger el material sorbente de las partículas más grandes sin llegar a colmatar ninguna de las capas del prefiltro. Con esta intención se probaron materiales de prefiltros de diferentes tamaños de poro nominal.

Inicialmente se seleccionó como prefiltro un material de fibra de vidrio de 1 micra de tamaño de poro y 25 mm de diámetro y se hizo pasar orina no radiactiva a través de él. El material se colmató tras el paso de 250 ml, sin observar indicios de colmatación en los materiales sorbentes hasta que no pasaron 1,5 litros de orina filtrada previamente por el material de tamaño de poro de 1 micra.

Puesto que este material de 1 micra se colmató rápidamente, se antepuso a éste otro prefiltro de acetato de celulosa de 5 micras de tamaño de poro y 25 mm de diámetro. En este caso el material de 5 micras de

tamaño de poro se colmató también con el paso de 250 ml de orina, pero ni el material de 1 micra de tamaño de poro ni el material sorbente mostraron síntomas de colmatación tras el paso de 2,5 l de orina filtrada previamente por el material de 5 micras que se reponía tras cada proceso de colmatación.

Se propuso entonces incluir un material de 10 micras y 20 micras de tamaño de poro y 25 mm de diámetro para ver si el conjunto era capaz de no colmatar ningún prefiltro posterior. En esta ocasión el filtro de 20 micras también se colmató al paso de 250 ml de orina. En este punto se plantearon otros efectos añadidos a la composición granulométrica de la orina. El más evidente se apreciaba a simple vista cuando la orina se almacenaba unas pocas horas a temperatura ambiente. La proliferación de bacterias provocaba la aparición de material agregado visible a simple vista que podría saturar cualquiera de los exigentes sorbentes y prefiltros empleados. De esta forma el origen del problema de saturación de los materiales se enfocó en compuestos de tamaño muy superior a lo previsto en la descripción teórica de los componentes de la orina.

Con el problema enfocado a estas partículas de mayor tamaño se pasó la orina por un cartucho formado por una filtrina convencional y lana de vidrio antes de pasarlo por los filtros de 20, 10, 5 y 1 micra para retener las citadas agregaciones de sustancias. Con este sistema de prefiltro de baja exigencia se pudieron procesar hasta 6 litros de orina sin que se detectara colmatación de ninguno de los materiales, alcanzando así el objetivo previsto correspondiente al volumen excretado por una persona en tres días de ingreso.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La preocupación por el destino de los residuos radiactivos procedentes de las prácticas médicas ha ido creciendo constantemente a medida que los profesionales y las autoridades se han sensibilizado con el riesgo que ello conlleva a la sociedad. Durante las últimas décadas y gracias a la presencia de los países más desarrollados en organismos internacionales especializados en valorar el riesgo de las instalaciones radiactivas y nucleares (EURATOM, IAEA, etc.), las recomendaciones que emanan de los grupos de trabajo especializados que se forman en su seno, se trasponen casi inmediatamente a la legislación de los países miembros, dotando de un marco y una normativa común a buena parte de los países del mundo. La evolución de normas y límites de dosis tanto para el público como para los trabajadores expuestos a radiaciones ionizantes por razones laborales, son actualizadas y revisadas constantemente en función de estudios y resultados de proyectos de investigación llevados a cabo por grupos de trabajo (ICRP) dominados por profesionales de la materia y libres de influencias gubernamentales.

La regulación de los residuos radiactivos procedentes de actuaciones médicas es un tema difícil de legislar en la totalidad de su ámbito de aplicación por el impacto económico y funcional que podría suponer. A consecuencia de ello existen procedimientos médicos con elementos radiactivos con límites de vertido muy regulados por su reconocido riesgo, mientras que otros procedimientos dejan la decisión de gestionar esos residuos o verterlos directamente a la red de alcantarillado público, del explotador de la práctica. En el primer grupo están las excretas procedentes de los tratamientos de terapia metabólica con altas dosis de ^{131}I y en el segundo grupo la totalidad de las excretas procedentes de las pruebas diagnósticas en Medicina Nuclear y las procedentes de algunos tratamientos ambulatorios .

Un claro ejemplo de esta circunstancia son los pacientes sometidos a terapia metabólica con ^{131}I para diferentes patologías. En este caso la dosis administrada al paciente puede variar entre los 5500 MBq y los 77 MBq si se trata de un caso de cáncer de tiroides o de hipertiroidismo, respectivamente. En el primer caso se requiere el ingreso hospitalario del paciente para el control de sus excretas que asegure el cumplimiento del límite de vertido máximo de 75 Bq/l (R. D. 783/2001), mientras que en el segundo caso el tratamiento será ambulatorio y el paciente orinará en el inodoro de su casa con una concentración aproximada de 10^5 Bq/l durante las primeras 24-48 h. Como respuesta a esta inquietud, en una reunión del grupo Europeo HERCA11 (2011): “*Heads of European Radiological Protection Competent Authorities*” al que pertenece España, se aprobó la recomendación de hospitalización y aislamiento de aquellos pacientes a los que se les administren actividades superiores a 800 MBq (21,6 mCi).

Evidentemente la razón de no poder cubrir todos los procedimientos sanitarios que emplean radiofármacos con igual celo queda justificado por la disponibilidad de recursos, tecnología o coste que podría suponer para el sistema público de salud, pero aun así resulta evidente que la gestión del problema es claramente mejorable. La forma de paliar parcialmente este inconveniente del uso de las radiaciones en medicina hasta que se encuentre una solución costo-efectiva depende de la sensibilización de pacientes y centros sanitarios para limitar las consecuencias de dichos vertidos o la exposición de colectivos sensibles.

Hay numerosos estudios que se han centrado en determinar cuál es la dimensión real de vertidos radiactivos a la red de saneamiento en los alrededores de diferentes hospitales (Venecia y col., 2002; Baquero y col., 2008; Krawczyk y col., 2013). Se ha estudiado incluso la cantidad de dosis que reciben ciertos trabajadores de estaciones de tratamiento de aguas residuales a lo largo del año, llegando a la conclusión de que haría falta una mayor regulación y control del vertido radiactivo (Andrés y col., 2011).

Como se ha referenciado en este trabajo, la contribución a la dosis total recibida por los miembros del público a causa de los vertidos a la red sanitaria como consecuencia de las exploraciones de diagnóstico constituye la principal fuente de exposición de este colectivo, que se traduce en más del 70% del límite anual de dosis asignado a este grupo (1 mSv/año). Resultaría cuanto menos razonable valorar estos datos y plantear soluciones encaminadas a reducir esta fuente de exposición de forma total o parcial sobre los radioelementos más radiotóxicos (^{131}I) siempre que se pueda justificar su costo-eficiencia.

Dentro de los isótopos radiactivos con más tradición en Medicina Nuclear se encuentra el ^{131}I , que ha sido extensamente utilizado en el estudio y tratamiento de las enfermedades del tiroides (Pauwels y col., 2000; Meier y col., 2002; Woodrum y Gauger, 2005), glándula que lo capta e incorpora al metabolismo intratiroideo, sin diferenciarlo del yodo estable. La dosis absorbida depende de la capacidad de captación del yodo por la tiroides, del periodo de semidesintegración efectivo y de la masa del tejido (Degon y col., 2008). Además de la tiroides, los órganos que reciben las dosis más altas son los que concentran yodo (glándulas salivales, glándulas mamarias, estómago, etc.) y los que se encargan de su excreción (vejiga urinaria) (Zanzonico, 1997).

Mientras que la emisión beta del ^{131}I es la responsable del efecto terapéutico, la gamma es capaz de atravesar el tejido y alcanzar los detectores de centelleo de las gammacámaras para aportar información diagnóstica sobre la función y estructura del tejido glandular. Es de fácil administración, no invasiva ni dolorosa, en forma de yoduro de sodio, oral o inyectable y constituye además una forma de radioterapia muy selectiva sobre los tejidos que captan yodo y cuyos efectos deseables en enfermedades benignas y malignas son dependientes de la dosis administrada (Haase y col., 2000; Verwijnen y col., 2004). Se considera un tratamiento seguro que ha sido empleado desde hace 80 años. No existe

asociación del empleo del radioyodo con la aparición de defectos congénitos, de infertilidad o con una mayor incidencia de cáncer (Franklyn y Boelaert, 2012). No obstante, existen recomendaciones que se deben considerar previo al uso de radioyodo, a fin de garantizar su efectividad e inocuidad (R. D. 1132/90, 1990; R. D. 1841/1997, 1997; R. D. 1566/1998, 1998; R. D. 1976/1999, 1999).

El ^{131}I es un isótopo radiactivo que se produce en reactores nucleares mediante irradiación con neutrones de blancos de dióxido de telurio o como elemento residual de la fisión de uranio. El periodo de semidesintegración físico es de 8,04 días y es emisor de partículas beta con diferentes energías, siendo la máxima de 606 keV y la media de 191 keV (Jiménez, 2010). Su uso en Medicina Nuclear ha ido en aumento, siendo uno de los tratamientos más exitosos en el hipertiroidismo de Graves y en el hipertiroidismo recurrente después de la terapia con sustancias antitiroideas (Pauwels y col., 2000; Bonnema y col., 2004). Asimismo se utiliza en el tratamiento de cáncer de tiroides diferenciado (Woodrum y Gauger, 2005).

En el tratamiento con ^{131}I , la indicación básica es la ablación del tejido captante visible en un rastreo corporal total (RCT), ya sean restos posquirúrgicos (con o sin neoplasia), recidiva tumoral o metástasis. Sin embargo, hay grupos que proponen realizar tratamiento coadyuvante con ^{131}I aunque el RCT sea negativo, sobre todo cuando hay factores de mal pronóstico o alto riesgo de recidiva (Salvatori y col., 2000).

La dosis administrada de ^{131}I es determinante para que el tratamiento sea exitoso. Los parámetros a considerar son la actividad terapéutica y la retención de radioyodo en el volumen diana, que dependen del grado de diferenciación celular y de la función fisiológica normal del tejido, estando influenciada por la concentración de TSH en la sangre y posiblemente por otros parámetros como el suplemento individual de yodo en la dieta (De Keizer y col., 2003).

No existe un consenso en la dosis terapéutica de ^{131}I que debe ser administrada (Blumhardt y col., 2014). Existen dos propuestas alternativas, la primera con bajas dosis en sucesivos tratamientos y la segunda que propone una única dosis de mayor actividad. Aunque ambas propuestas muestran una eficacia similar, las dosis mayores se asocian con un mayor índice de éxito. La recomendación es usar la mínima actividad necesaria para alcanzar una ablación exitosa, pero es importante tener presente que los mejores resultados en la ablación se alcanzan tras una cirugía previa extensa. Para evitar complicaciones serias se restringe la dosis de radiación al torrente sanguíneo a menos de 2 Gy (Reiners y col., 2008; Luster y col., 2008).

En estudios recientes se ha observado que con dosis bajas existe un retraso en la respuesta terapéutica (Marx y col., 2006). Esta apreciación lleva a la cuestión de que es más probable que las dosis bajas de ^{131}I (5 Gy) induzcan una muerte por apoptosis de las células tiroideas, mientras que las dosis altas (40-50 Gy) provocan una muerte por necrosis.

En España la ablación de restos remanentes en pacientes no complicados se realiza normalmente con dosis entre 50-100 mCi. Se emplean dosis de hasta 200 mCi exclusivamente para tratar pacientes de alto riesgo por presencia de infiltración local o metástasis a distancia, aunque según la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM), estos casos son una minoría. Se pretende con este tratamiento destruir las células tiroideas normales o tumorales que han quedado después de la cirugía, para evitar en lo posible recurrencias posteriores. Después de la ablación con ^{131}I se realiza un rastreo corporal total en el que se obtiene una imagen mediante gammagrafía que puede detectar metástasis locales o distales. La ablación de tejido tiroideo residual con ^{131}I debería considerarse un procedimiento normalizado en todos los casos de CDT para asegurar un buen pronóstico. La excepción podrían ser los pacientes con enfermedad de muy buen pronóstico: con tumor papilar

unifocal de tamaño menor de 1 cm y sin signos de invasión de la cápsula tiroidea o metástasis.

La última guía ATA (American Thyroid Association) expresa la recomendación (basada en la experiencia de diferentes instituciones) de no administrar un tratamiento ablativo en pacientes con carcinoma unifocal o multifocal inferior a 10 mm, sin otros factores de riesgo (Cooper y col., 2009). Sin embargo, no existe un consenso sobre la efectividad que presenta la ablación en la prevención de recurrencias y muertes por esta enfermedad entre las principales asociaciones y grupos de investigación. Existen centros que realizan una ablación en tumores con un tamaño superior a 1 cm de diámetro (British Thyroid Association) y otros grupos que apuestan por la ablación en todos los casos en que exista captación de ^{131}I (Northern Cancer Network). Actualmente, la tendencia es realizar una valoración individualizada caso a caso, ya que en los pacientes de bajo riesgo no sería necesario tratar, salvo que exista un riesgo potencial de que se produzcan recurrencias de la enfermedad (American Association of Clinical Endocrinologist, American Thyroid Association).

En el caso del hipertiroidismo la finalidad del tratamiento no es la erradicación de células malignas como en el CDT, sino la normalización funcional de la glándula tiroidea (Pauwels y col., 2000). Los tratamientos pueden llevarse a cabo con fármacos antitiroideos, cirugía o radioyodo. Según datos de la ICRP, en muchos países, alrededor de dos tercios de los pacientes hipertiroides son tratados con ^{131}I . El tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo constituye el tratamiento más frecuente en Medicina Nuclear. El rango de actividad administrada puede variar entre 185 y 800 MBq (entre 5 y 21,6 mCi) de ^{131}I y los pacientes suelen ser tratados de forma ambulatoria. Sin embargo, cuando se requiera para un tratamiento de un paciente hipertiroides administrar una dosis superior a 800 MBq se considerará su ingreso hospitalario.

El modelo metabólico del hipertiroidismo es diferente al del CDT. La actividad administrada se incorpora en un alto porcentaje (hasta el 60 %) en la glándula tiroidea del paciente, que constituye la mayor fuente de actividad del mismo, siendo la componente corporal (resto del organismo del paciente) mucho menos importante. La captación máxima tiroidea se suele presentar entre las 24 y las 48 horas, y a partir de este momento la eliminación fundamental es vía urinaria, con vidas medias efectivas de eliminación de poca variación entre pacientes, encontrándose valores en la bibliografía de 7 a 10 días.

A pesar de que la actividad administrada al paciente hipertiroides es inferior a la del CDT, puesto que el periodo efectivo de eliminación es en este caso superior al de este último, el riesgo de exposición de las personas del entorno del paciente, fundamentalmente exposición externa, sigue siendo importante.

El tratamiento con ^{131}I además de con intención curativa, puede ser utilizado con intención paliativa en el caso de lesiones no resecables o parcialmente resecadas y en pacientes con un estado de salud deteriorado que hace imposible la realización de una cirugía previa (Luster y col., 2008).

La actividad máxima con la que se permite que un paciente regrese a su casa depende de cada país y de la situación individual del paciente. Por lo general esta actividad máxima varía entre 0,2 y 1 GBq.

Por tanto la administración de ^{131}I a pacientes para el tratamiento de cáncer de tiroides y de algunos casos de hipertiroidismo, supone el ingreso hospitalario de dichos pacientes debido a su alta radiotoxicidad, alta volatilidad, larga vida media del isótopo radiactivo y a las altas concentraciones utilizadas. Puesto que la mayoría del radioisótopo no incorporado se elimina por orina durante las primeras 48-72 horas, es necesario un plan de recogida de excretas para ser almacenadas hasta su

envejecimiento radiológico y posteriormente son evacuadas como material no radiactivo.

2. ESTADO DEL ARTE EN LOS SISTEMAS DE GESTIÓN DE RESIDUOS PARA ^{131}I

Actualmente el sistema de gestión de la orina radiactiva que se emplea de forma generalizada en todo el mundo consiste en la acumulación de estas excretas radiactivas hasta su envejecimiento radiactivo en dos o más tanques de gran volumen (unos de llenado y otros de envejecimiento). Dichos tanques se encuentran dentro de salas blindadas alejadas de las habitaciones de tratamiento, generalmente en sótanos, donde las excretas de los pacientes se almacenan consecutivamente una tras otra hasta completar los tanques de llenado, mientras que en otros envejecen durante un periodo de 3 a 5 meses las orinas radiactivas que se recogieron durante los meses previos. El volumen de los tanques es aquel que permite recoger las orinas generadas por los pacientes durante el periodo de tiempo que el otro tarda en llenarse. Su dimensionamiento es por tanto función de la demanda de tratamientos del centro sanitario. Necesariamente el volumen y peso de los tanques (2 a 5 m^3), al que hay que añadir el de los blindajes de plomo u hormigón para atenuar la radiación presente en las orinas, obliga a instalar estos sistemas en zonas muy restringidas del hospital y en zonas estructuralmente muy resistentes para soportar el peso de los depósitos que puede llegar a las $3\text{-}4\text{ Tn/m}^2$ (Ravichandran y col., 2011).

Un problema añadido a estos sistemas, es la conducción mediante tuberías de las orinas radiactivas desde la habitación de tratamiento hasta la sala de depósitos. Todo ese recorrido debe estar fuertemente blindado, fuera de la influencia de zonas de uso de público, con un trazado que evite su acumulación en algún punto del circuito y con la total seguridad de que no hay pérdidas o fugas. La situación de la habitación de tratamiento con ^{131}I es también estratégica porque requiere de aislamiento y medidas especiales,

pero a la vez debe estar integrada en una planta convencional del centro sanitario para que el paciente reciba los correspondientes cuidados sanitarios.

El tamaño de la sala de depósitos, sus requerimientos de blindaje y el trazado de las tuberías hacen prácticamente inviable la instalación de este tipo de servicio sanitario en centros y hospitales que no lo contemplaron durante la etapa de diseño.

El procedimiento habitual de gestión de las excretas de los pacientes sometidos a terapia metabólica consiste en tratar exclusivamente las orinas del paciente y no sus heces. De esta forma se puede reducir el volumen de los tanques ya que se emplean inodoros separadores de heces y orinas que limitan significativamente el agua de aclarado de la cisterna que se emplea para arrastrar las orinas hasta los depósitos. La principal desventaja de dichos inodoros es que existe un riesgo cierto de que, por falta de destreza o experiencia del paciente, parte de la orina radiactiva se pierda por la salida convencional del inodoro sin que el sistema pueda detectarlo.

Desde el punto de vista de la Protección Radiológica la forma de gestionar estos residuos es excepcional por cuanto no sigue algunos de los preceptos fundamentales aplicables a los residuos radiactivos, esto es:

- Minimizar el volumen de los residuos radiactivos generados.
- Confinar y evitar o limitar las circulaciones de material radiactivo a las zonas estrictamente necesarias.
- Controlar de forma exhaustiva el destino de todo el material radiactivo empleado en la actividad médica y de forma muy especial aquellos de alta radiotoxicidad y periodo de semidesintegración, como es el caso

del ^{131}I , cuyo límite de vertido a la red pública es extraordinariamente bajo.

Además, actualmente solo centros de referencia centralizan estos tratamientos debido tanto a la dificultad de implantación de los sistemas de gestión de las excretas radiactivas en el medio hospitalario, como al coste asociado para su implantación.

A día de hoy solo hay una referencia bibliográfica abordando la posibilidad de una alternativa al sistema de gestión tradicional, proponiendo eliminar el ^{131}I de las excretas radiactivas mediante evaporación (procedimiento totalmente en contra de los principios de protección radiológica), retención en carbono activo y precipitación (Cruz y col., 2013). El porcentaje de retención alcanzado en el estudio de Cruz es considerablemente inferior al de la propuesta de esta memoria y en cualquier caso incompatible con un vertido instantáneo de las excretas a la red de saneamiento.

En este trabajo se describe un novedoso dispositivo de pequeño tamaño capaz de retener selectivamente el ^{131}I en una columna de extracción, de tal manera que las orinas resultantes puedan ser evacuadas como material libre de radiación directamente a la red de saneamiento. El ^{131}I quedaría como un residuo sólido radiactivo atrapado en la etapa de extracción, minimizando así tanto el espacio necesario para la acumulación del radioisótopo como la exposición del personal y el riesgo de accidentes radiológicos. Este método supone un nuevo concepto de gestión de dichos residuos radiactivos que modifica radicalmente el empleado en la actualidad y de forma generalizada en todo el mundo. Sus posibilidades de uso podrían ampliarse, con ciertas modificaciones, a otros ámbitos de aplicación en el entorno médico, como las pruebas diagnósticas o la terapia metabólica ambulatoria.

3. PUNTO DE PARTIDA DEL TRABAJO

Las marcadas propiedades de electronegatividad y electroafinidad que presenta el ^{131}I como elemento, así como la naturaleza química en la que aparece en la orina, ofrecen interesantes posibilidades para su extracción selectiva desde una disolución.

Los sistemas de extracción en fase sólida son extraordinariamente eficaces seleccionando y reteniendo compuestos de disoluciones, especialmente aquellas basadas en el principio del intercambio iónico. Como en otros tantos ámbitos de la física y de la química, la interacción electrostática y su intensidad en términos absolutos la convierten en la fuerza de la naturaleza más productiva y manejable cuando se trata de interactuar en la materia.

La extracción en fase sólida es una de las técnicas preparativas más empleadas en la purificación y concentración de muestras que van a ser analizadas por HPLC, GC, etc. La técnica de extracción tiene su fundamento en la transferencia selectiva de sustancias de una mezcla entre una fase móvil y otra estacionaria.

La primera etapa en la extracción en fase sólida es un acondicionamiento de la columna o cartucho (fase sólida) mediante un volumen concreto de solvente, que permite la activación del sorbente y de los grupos funcionales encargados de retener la sustancia de interés de la muestra (analitos). Posteriormente se carga la muestra por la cara superior del lecho del sorbente.

Contaminantes de la matriz y otros elementos pasan sin ser retenidos por la columna mientras que otros componentes de la matriz pueden retenerse con desigual fuerza a la superficie del sorbente. En este paso el control del caudal es un factor a tener en cuenta. Una tercera etapa de

lavado permite eliminar restos de compuestos no deseados (que puedan interferir en el análisis posterior) mientras que los analitos permanecen unidos al lecho del sorbente.

La columna puede someterse posteriormente a una etapa de secado para favorecer la posterior fase de elución de la sustancia de interés, que se realiza mediante el uso de un solvente adecuado. El volumen de elución puede también controlarse con el fin de obtener el factor de concentración más apropiado para el experimento.

El objetivo de este trabajo es la extracción selectiva del ^{131}I de la orina de los pacientes sometidos a terapia metabólica aprovechando las ventajas de esta técnica de extracción en fase sólida hasta la segunda etapa anteriormente descrita. En ese punto el ^{131}I (analito) queda fuertemente unido a la superficie del sorbente de la columna y se convierte por tanto en un residuo radiactivo que puede ser tratado como un sólido.

El éxito y viabilidad funcional de la propuesta aquí planteada se apoya básicamente en el porcentaje de retención del ^{131}I que presenta el sorbente o sorbentes elegidos para nuestra columna. Como se verá más adelante, para cumplir legalmente con el límite de vertido de este material radiactivo a la red de alcantarillado, se requieren niveles de retención superiores al 99,99 % del ^{131}I presente en la orina de los pacientes. Tratándose de un objetivo tan exigente, se plantean en este documento una serie de aspectos que habiéndose considerado a priori secundarios, podrían afectar sustancialmente a la consecución del citado objetivo (acondicionamiento o lavados de la fase estacionaria, velocidad de paso de la muestra, etc.).

La fase estacionaria de la columna puede interactuar con el analito principalmente por intercambio aniónico, catiónico o en función de su grado de hidrofobicidad. Mientras que en este último mecanismo la muestra y la fase estacionaria interaccionan en función de su polaridad, en el intercambio

iónico se crea una fuerte atracción entre los grupos funcionales del compuesto y el sorbente por interacción iónica.

Aunque no es el único, este tipo de material que actúa por interacción iónica es la base principal del sorbente empleado en la columna de retención para el ^{131}I en este trabajo.

La idea que dio origen a este trabajo surge del razonable parecido que existe entre el proceso de retención del ^{18}F que se realiza durante la síntesis de la ^{18}F FDG y la del ^{131}I propuesta en este trabajo. La producción del ^{18}F en un ciclotrón tras varias horas de bombardeo de un blanco líquido de H_2O^{18} , termina con la retención casi al 100 % del ^{18}F presente en la disolución tras su paso por un cartucho de extracción en fase sólida de intercambio iónico de volumen no superior a 100 microlitros (45 mg). La cantidad de ^{18}F que es capaz de retener ese mínimo volumen de sorbente puede superar los 15 Ci de ^{18}F con la eficiencia comentada.

El ^{131}I , perteneciente al grupo de los haluros al igual que el flúor, comparte lógicamente con él muchas de sus propiedades químicas relacionadas con la naturaleza de los enlaces que forma con los elementos a los que se une. Propiedades como la electronegatividad están especialmente marcadas en este grupo de elementos, por lo que su respuesta físico-química a ciertos procesos relacionados con carga será mucho más evidente en elementos como el yodo, como por ejemplo su capacidad para retenerse en un lecho de material de intercambio aniónico.

La aplicabilidad del sistema y por tanto sus opciones de sustituir al sistema actual residen en un detalle crítico, la retención del ^{131}I de la orina por un cartucho de extracción en fase sólida debe tener eficacias cercanas al 100 %. Concretamente superiores al 99,99 % para que el residuo resultante del tratamiento pudiera ser evacuado directamente a la red sanitaria cumpliendo con la normativa vigente, que es de 75 Bq/l a la salida del

colector del hospital y que podría llegar a ser de 7,5 Bq/l si se siguen las recomendaciones del grupo de efluentes del foro de Protección Radiológica en el medio hospitalario reunido en el año 2002 (Chapel y col., 2002). Es relevante en este punto destacar la importancia del factor de dilución que sufre la orina tratada cuando alcanza el colector del hospital considerando el volumen de vertido habitual de éste. Como referencia, un hospital de más de 1000 camas como en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, consume unos 600-750 m³ por día aunque en verano llega a los 1000 m³/día según datos facilitados por el Canal de Isabel II.

Funcionalmente el cartucho que contenga el ¹³¹I debe tener un volumen lo más reducido posible (10 ml como máximo) para poder ser blindado generosamente sin dotarlo de un peso excesivo que lo haga incómodo para su sustitución por parte del personal sanitario.

El cartucho finalmente diseñado debe además contemplar el supuesto de que el ¹³¹I pueda aparecer en la orina del paciente en forma de un compuesto diferente al yoduro, por ejemplo unido a hormonas u otros compuestos orgánicos (Cameron C, 1960; Savoie y col., 1973; Swietaszczyk y Pilecki, 2012). También parece razonable plantear por esta misma razón que el mecanismo de retención propuesto del ¹³¹I no sea único (intercambio iónico), sino que se incluya algún otro material que reaccione con el ¹³¹I por otro tipo de interacción, por ejemplo por precipitación entre el ¹³¹I con cationes de plata (Razpotnik y col., 2003).

En estos experimentos, la eficacia de retención del sistema de extracción propuesto empleando los compuestos recién descritos es superior al 99,9995 % y da viabilidad al sistema de gestión de residuos radiactivos propuesto basado en el procesamiento de la orina radiactiva, la extracción selectiva del ¹³¹I y el posterior vertido inmediato de la orina resultante a la red de saneamiento pública. Por ejemplo un hospital de tamaño medio (con la mitad de camas que H.U. La Paz. Madrid) verterá al día unos 350 m³ de

agua al alcantarillado público, esto es, unos 14.000 l/h. Partiendo de una eficacia de retención de la columna de extracción propuesta mínima del 99,999 %, y de una actividad media de ^{131}I en la orina de cada tratamiento de 5000 MBq, la concentración de actividad en el colector del hospital será la resultante de diluir 5×10^4 Bq en 14 m^3 suponiendo que toda la orina tratada se vertiera en una hora. Así la concentración resultante descargada a la red sería de 3,6 Bq/l por cada tratamiento realizado.

Los cartuchos de retención a emplear deberán estar formados por diferentes compuestos que permitan asegurar que la retención del ^{131}I es cercana al 100 % sea cual sea la forma química en la que aparezca en la orina, siendo la retención aniónica el mecanismo principal de fijación. La masa de material sorbente que debe incorporarse en la columna se calcula a partir de su capacidad de intercambio medido en microequivalentes/gramo. En la práctica la cantidad empleada de sorbente supera en muchos órdenes de magnitud la necesaria para asegurar que el 100% del analito (en nuestro caso el ^{131}I) quedará retenido. La cantidad teórica máxima de ^{131}I capaz de retenerse en la capa PS-HCO_3^- (920 mg, con capacidad de intercambio de 760 $\mu\text{eq/g}$), se calcula de la siguiente forma:

Los átomos de ^{131}I que puede retener cada gramo de resina son:

$$760 \mu\text{mol } ^{131}\text{I/gr resina} \times \frac{131 \mu\text{gr } ^{131}\text{I}}{1 \mu\text{mol } ^{131}\text{I}} = 99560 \mu\text{gr } ^{131}\text{I/gr resina}$$

Lo que convertido a átomos de ^{131}I son:

$$99560 \mu\text{gr } ^{131}\text{I} \times \frac{6,022 \times 10^{23} \text{ átomos}}{131 \text{ gr } ^{131}\text{I}} = 4,57 \times 10^{20} \text{ átomos de } ^{131}\text{I}$$

Expresado en términos de actividad (por gramo de resina):

$$A = \lambda \cdot N = 1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1} \times 4,57 \times 10^{20} \text{ átomos de } ^{131}\text{I} = 4.57 \times 10^5 \text{ GBq de } ^{131}\text{I}$$

Cada cartucho de PS-HCO_3^- cuenta con 920 mg de sorbente, con lo que podría retener hasta 420440 GBq de ^{131}I .

Para conseguir un dispositivo funcional y práctico, el cartucho multicomponente debe estar precedido por un prefiltro que retenga los sedimentos y componentes agregados de la orina (Hilt y col., 2014). Un único cartucho final de volumen inferior a los 10 ml formado por un prefiltro y una multicapa formada por varios sorbentes podrá adaptarse a un blindaje de protección de tungsteno de peso inferior a 4 kg, que se sustituirá para cada paciente sin exposición alguna del operador.

4. ELECCIÓN DE LOS MATERIALES SORBENTES DEL CARTUCHO

A partir de los experimentos iniciales se pudo reducir la lista de compuestos probados para retener el ^{131}I de la orina de los pacientes a poco más de tres y todos con un denominador común, interactuaban por intercambio iónico con el radioyodo, o siendo más precisos mediante intercambio aniónico.

Aunque varios materiales sorbentes ofrecían niveles de retención sobre la muestra superiores al 99 %, algunos de ellos se quedaron por el camino cuando en ensayos posteriores mostraron facilidad para perder la configuración mecánica o perdían capacidad de retener el ^{131}I cuando se sometían a sucesivos ciclos de extracción-secado (experimentos del apartado 2). La conclusión que se extrajo de estos experimentos fue que una vez iniciado el proceso de retención sería deseable que el proceso continuara hasta haberse tratado la totalidad de la orina del paciente (5-6 litros), evitando en lo posible etapas de secado entre micciones del paciente.

Aunque los resultados fueron prometedores desde las primeras pruebas, las condiciones en las que se realizaron las medidas y los equipos empleados, a pesar de ser suficientes para medir con seguridad las dosis de

los pacientes, quedan muy lejos de poder estimar los restos de ^{131}I presente en las orinas procesadas, que quedaban enmascarados por el fondo de la instalación radiactiva donde se realizaron las pruebas. De esta forma se plantearon nuevas medidas con los materiales de extracción de mejores propiedades (4CR), controlando en extremo las condiciones de medida (experimentos del apartado 3). Asimismo se probó con éxito un nuevo cartucho cuyo material actuaba por mecanismos de precipitación formando sales insolubles de plata (IC-Ag) con rendimientos de retención casi cuantitativos. De los resultados se concluyó que los niveles de retención eran incluso superiores a los inicialmente previstos, alcanzando porcentajes del 99,95 %. El fondo de la instalación, a pesar de estar cuidadosamente preparado, seguía siendo del orden de la medida de la orina tratada. De estos resultados se dedujo que los siguientes experimentos deberían hacerse con equipos de medida de la radiación mucho más sensibles y en condiciones de ausencia total de fondo. La espectrometría gamma con un detector de germanio (HP-Ge) en un blindaje de bajo fondo sería para los siguientes experimentos la opción ideal para seguir dando precisión a la medida de radiactividad de las muestras procesadas.

Los resultados se completaron en los experimentos del apartado 4 sometiendo los materiales a lavados con agua para confirmar su resistencia al arrastre, que como se ha explicado con anterioridad, es una condición indispensable con la que debe contar el sorbente elegido.

La confirmación de que el ^{131}I está masivamente presente en la orina en forma de yoduro se sospechaba por la elevada afinidad mostrada por los materiales de intercambio aniónico, pero se confirmó mediante radiocromatografía en capa fina (radioTLC) en los experimentos del apartado 6. El cromatograma mostró un único pico radiactivo correspondiente a una única especie química, el ion yoduro.

La combinación en serie de un cartucho 4CR y otro IC-Ag dio lugar al mejor dato de retención de ^{131}I obtenido hasta el momento y fijó un punto de inflexión en la viabilidad del proyecto. Las medidas de espectrometría gamma con HP-Ge reflejaron valores compatibles con el objetivo del proyecto y porcentajes de retención del 99,999 %. Además se fabricó y probó el primer prototipo combinación de la capa PS-HCO_3^- de 4CR y otra de IC-Ag en una columna de volumen idéntico al 4CR. Esta disminución de volumen en el interior del cartucho, al estar formado ahora por solo dos capas de sorbentes, es relevante para poder añadir a la columna el sistema de prefiltrado que proteja a los sorbentes de la colmatación. Además era necesario comprobar que el conjunto de sorbentes seleccionados para el prototipo tenía un buen comportamiento al paso de agua de lavado. Todo ello se verificó en los experimentos del apartado 8 con resultados positivos.

Los últimos ensayos realizados con orina radiactiva sobre los prototipos (apartado 9), fueron para constatar que la velocidad de paso de la orina a través del cartucho no es un factor crítico en un determinado rango de flujo. Tras probar con flujos recomendados por los fabricantes, se emplearon velocidades de paso especialmente altas (5 ml/min) sin observarse presencia de ^{131}I en la orina resultante.

Los experimentos del apartado 10 se realizaron con orina no radiactiva con el objetivo de tener una estimación de la capacidad de colmatación de los filtros frente al paso de grandes volúmenes de orina. La orina contiene elementos y células cuyo tamaño puede colmatar fácilmente filtros de poco diámetro y con tamaño de poro pequeño, como es el caso de nuestros materiales de extracción. En los primeros experimentos ya se observó que la composición del prefiltro representaría un problema de delicada solución. Por esta razón se probaron diferentes prefiltros cuyo objetivo era mantener intacta la capacidad de retención de los cartuchos. Tras muchas pruebas con series de prefiltros de diferente tamaño de poro, los resultados no fueron congruentes con la granulometría conocida de la

orina y el resultado fue la colmatación del filtro tras el paso de unos cientos de mililitros de orina. En la orina almacenada a temperatura ambiente se formaron compuestos por agregación de gran tamaño, visibles a simple vista y que fueron probablemente los responsables de colmatar el tipo de prefiltros empleados (hasta 5 micras). El problema se solucionó anteponiendo a los prefiltros de profundidad de 5 micras un material de baja eficiencia (filtrina), con lo que el conjunto resultante de extracción alcanzó el objetivo inicialmente propuesto de procesar al menos 5 litros de orina sin colmatarse.

5. VENTAJAS DEL NUEVO SISTEMA

1. Peso y tamaño reducidos que facilitaría la implantación del sistema en la misma habitación de ingreso del paciente y por tanto abrir este procedimiento a centros sanitarios ya construidos o con limitaciones de espacio.
2. Reducción drástica del volumen de residuos radiactivos generados.
3. Transformación de un residuo radiactivo originalmente líquido en otro sólido de mínimo volumen cuya gestión es más sencilla y segura.
4. Reducción del riesgo radiológico de los miembros del público (pacientes, personal sanitario, etc.), restringiendo a la habitación de tratamiento todo el ámbito hospitalario afectado por el uso del ^{131}I en este tipo de terapias. Se eliminarían además los riesgos de conductos y tuberías de conducción.
5. Reducción de costes de implantación y mantenimiento.

6. El sistema puede ser una alternativa real para ampliar el tratamiento de orinas radiactivas a los procedimientos ambulatorios o de diagnóstico, que representan más del 70 % de la dosis anual asignada a los miembros del público.
7. El sistema podría usarse en combinación con los tanques de envejecimiento convencionales en los centros en los que su capacidad hubiera quedado limitada por exceso de demanda. Solo reteniendo el 99 % del ^{131}I , se doblaría la capacidad de los tanques, ya que se reduciría el periodo de envejecimiento aproximadamente a la mitad.
8. El sistema descrito podría evolucionar a un dispositivo incluso más eficiente, eluyendo y concentrando el ^{131}I retenido en la columna y procediendo posteriormente a la regeneración de esta última.

6. DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO PORTÁTIL BASADO EN UN NUEVO CONCEPTO DE TRATAMIENTO Y GESTIÓN DE LAS EXCRETAS RADIATIVAS PROCEDENTES DE PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA METABÓLICA CON YODO 131

El dispositivo propuesto como alternativa al envejecimiento radiactivo durante meses en tanques de almacenamiento cuenta con los siguientes subsistemas y características (Figura 30):

1. Un **cartucho multicomponente (columna de extracción)** de retención selectiva del ^{131}I formado con al menos dos capas de material sorbente y un prefiltro. El primero y la base principal de la columna de retención es un compuesto de intercambio aniónico. El segundo, un compuesto que reacciona con el ^{131}I formando precipitados insolubles. Ambos presentan una eficacia de retención del radioyodo superior al 99,9 % que aun es mayor al colocarse en

serie (99,999 %). La razón por la que se opta por estos dos compuestos no es solo por su capacidad de retención sino también por la intensidad de la interacción con la que en ambos casos se liga el ^{131}I a la fase estacionaria. Por otro lado, el cartucho de extracción cuenta con dos mecanismos físico-químicos muy diferentes para retener el elemento radiactivo, lo que redundará en un doble sistema de seguridad ante la presencia del ^{131}I en una forma química no habitual en la orina como consecuencia de una patología del paciente.

2. Un conjunto de **depósitos blindados** selectivamente en función de la cantidad de ^{131}I que se espera recibir en cada uno de ellos. De esta forma se podrá optimizar el tamaño y peso del dispositivo. Un depósito primario que recibe toda la orina del paciente (aproximadamente con un 75 % de la dosis administrada) y dos depósitos secundarios donde se recogen y se miden las trazas de ^{131}I en la orina tratada antes de ser evacuada a la red sanitaria.
3. **Dos fuentes activas para el movimiento de los fluidos** dentro del sistema. La primera, una bomba de fluidos convencional o peristáltica regulable y fabricada en materiales plásticos resistentes a la corrosión, encargada de hacer pasar la orina contaminada desde el depósito primario hasta el secundario a través del cartucho de extracción. Una segunda bomba de impulsión evacúa la orina procesada libre de radiación desde los depósitos secundarios hasta la red de saneamiento convencional.
4. **Sistema de sondas de radiación**, convenientemente blindados para evitar en lo posible la radiación de fondo que existirá en el entorno del dispositivo, indicarán el correcto funcionamiento del proceso de retención del ^{131}I y estarán situadas en los siguientes tres puntos de referencia:

- a. Depósito primario. Para estimar la actividad de ^{131}I recogida en el tratamiento.
 - b. Cartucho de retención. Donde se confirmará que la fijación del ^{131}I desde la orina es la esperada.
 - c. Depósito secundario. La ausencia de ^{131}I en este depósito confirma el éxito del proceso de extracción y por tanto abre la posibilidad de eliminar su contenido a la red de saneamiento libre de radiación.
5. **Sistema electrónico de gestión** por microcontrolador con interfaz de usuario donde controlar el proceso de retención y movimiento de fluidos. El vertido de la orina libre de radiactividad responderá a una operación manual dependiente del operador y con acceso restringido por clave. Todos los datos contarán con control de trazabilidad e informe de resultados.

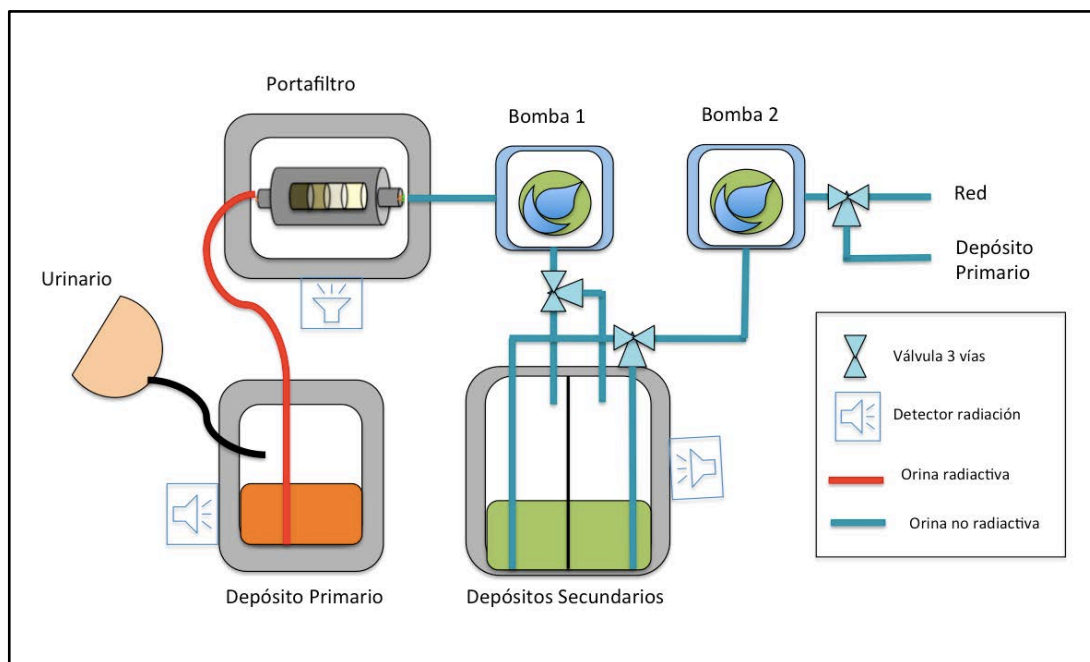


Figura 30: Diseño del dispositivo de retención de ^{131}I . El sistema consta de un urinario apto para hombres y mujeres y un depósito primario que recibe las orinas por gravedad. La bomba 1 hace pasar la orina desde el depósito primario hasta el secundario a través de la columna de extracción. Si la retención del ^{131}I ha sido la esperada, la bomba 2 vierte la orina libre de radiactividad al colector de la habitación. En caso contrario la envía de nuevo al depósito primario para un nuevo ciclo de extracción.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. Los materiales sorbentes que retienen con mayor fuerza y eficiencia el ^{131}I de la orina son los que se basan en la retención aniónica y en la precipitación del ^{131}I con cationes de Ag^+ . La combinación de ambos (prototipo) ha alcanzado más del 99,999 % de eficacia.
2. La sucesión de ciclos de extracción-secado puede disminuir la eficacia de retención de la columna o cartucho de extracción. El procesamiento de la orina de cada paciente debe realizarse preferiblemente en un único paso.
3. El paso de agua de lavado por los materiales de retención tras las orinas radiactivas, no arrastra cantidades significativas del ^{131}I fijado en los materiales seleccionados como sorbentes para el prototipo. Esto permitiría el lavado de depósitos y conductos tras el tratamiento de cada paciente.
4. En las excretas radiactivas de los pacientes, el ^{131}I presente en la orina se encuentra mayoritariamente en forma de ion yoduro, aunque podría presentarse unido a otros compuestos en una pequeña proporción.
5. El paso de grandes volúmenes de orina radiactiva por los materiales de retención es capaz de colmatarlos debido a los sedimentos y partículas de mayor tamaño presentes en ella. Combinar prefiltros de baja eficiencia con otros en profundidad hace que los materiales de retención no se colmaten con los volúmenes de muestra previstos.
6. La determinación exacta mediante espectrometría gamma de la cantidad de radiactividad presente en la orina tras el proceso de filtrado y extracción del ^{131}I , da viabilidad, por primera vez, a gestionar tales excretas radiactivas sin necesidad de almacenarlas,

pudiéndolas verter directamente a la red sanitaria cumpliendo los límites legales de vertido para este radionucleido.

- 7. Demostrada la funcionalidad de la columna de extracción propuesta para la retención del ^{131}I (prototipo), es posible integrarla en un dispositivo portátil de pequeño tamaño que realice el procesado completo de la orina radiactiva de forma automática con la ayuda de varios subsistemas auxiliares como son bombas de fluidos, sistema de medida de la radiación y varios depósitos de pequeño volumen.**

BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Acosta Mira J, Cañete Hidalgo S (2007). Manual de Radioprotección. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga ISBN-10: 8497471806.

Aguilar AS, Carreras CT (2002). Ingeniería Química, Vol. 34, No. 394. ISSN 0210-2064. 414-424.

Ahad F, Ganie SA (2010). Iodine, Iodine metabolism and Iodine deficiency disorders revisited. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 4(1): 13–17.

Alchin D (2011). Ion Exchange Resins. Article Service Chemist, Drew New Zealand 1-7.

Al-Shakhrah IA (2008). Radioprotection using iodine-131 for thyroid cáncer and hyperthyroidism: a review. Clinical Journal of Oncology Nursing 12(6):905-12.

American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, Brierley JD, Edinboro CH, Rosenthal D, Thomas MJ, Wexler JA, Asamoah E, Avram AM, Milas M, Greenlee C (2011). Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ^{131}I : practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid. 21(4):335-46.

Andrés C, Barquero R, Tortosa R, Nuñez C, del Castillo A, Vega-Carrillo HR, Alonso D (2011). ^{131}I activity in urine to the sewer system due to thyroidal treatments. Health Physics 101 Suppl 2:S110-5.

Aras G, Gültekin SS, Küçük NÖ (2008). The additive clinical value of combined thyroglobulin and antithyroglobulin antibody measurements to

define persistent and recurrent disease in patients with differentiated thyroid cancer. Nuclear Medicine Communications 29: 880-4.

Arce VM, Catalina PF, Mallo F (2006). Endocrinología. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Santiago de Compostela ISBN 84-9750-622-7.

BahnChair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 21(6):593-646.

Bailey DL, Hennessy TM, Willowson KP, Henry EC, Chan DL, Aslani A, Roach PJ (2015). In vivo quantification of (177)Lu with planar whole-body and SPECT/CT gamma camera imaging. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Physics 2(1):20.

Bal C S, Kumar A, Pant GS (2004). Radioiodine Dose for Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Randomized Clinical Trial in 509 Patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 89: 1666–1673.

Barquero R, Agulla MM, Ruiz A (2008). Liquid discharges from the use of radionuclides in medicine (diagnosis). Journal of Environmental Radioactivity 99(10):1535-8.

Barquero R, Basurto F, Nuñez C, Esteban R (2008). Liquid discharges from patients undergoing ¹³¹I treatments. Journal of Environmental Radioactivity 99(10):1530-4.

Barbaro D, Verburg FA, Luster M, Reiners C, Rubello D (2010) ALARA in rhTSH-stimulated post-surgical thyroid remnant ablation: what is the lowest reasonably achievable activity? *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging* 37:1251-1254.

Blumhardt R, Wolin EA, Phillips WT, Salman UA, Walker RC, Stack BC Jr, Metter D (2014). Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: a narrative review. *Endocrine Related Cancer* 21(6):R473-84.

Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedus L (2004). Long-term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goitre. *European Journal of Endocrinology* 150(4):439-45.

Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2013). Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer* 132(5):1133-45.

Camel V (2003). Solid phase extraction of trace elements, *Spectrochimica Acta Part B*, 58:1177-1233.

Cameron C (1960). Radioiodine compounds of human urine after ^{131}I therapy. 2. Chromatographic comparison with iodine compounds of known structure. *Biochemical Journal* 74:333-8

Cavalieri RR (1997). Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid* 7(2):177-81.

Chapel Gómez M, Ferrer García N, Ramos Salvador LM, Sánchez Sánchez M (2002). Grupo de efluentes del foro de protección radiológica en el medio hospitalario Informe de actividades. CSN y SEFM.

Chapman EM, Evans RD (1946). El Tratamiento del Hipertiroidismo con Yodo Radioactivo. Journal of the American Medical Association 131: 86-88.

Choi DW (2002). Improve plant water treatment. Hydrocarbon Processing (International edition) v.81 No.7.42-46.

CIDI (1999). Grupo de Investigadores Ambientales. Reuso de Aguas Industriales. Intercambio iónico. 20-27.

Consejo de Seguridad Nuclear (2003). Procedimiento para la evaluación de incertidumbres en la determinación de la radiactividad ambiental. 92 págs.

Consejo de Seguridad Nuclear (2010). Radiación y protección radiológica Guide to Low Dose Answers for life. Siemens.

Cruz E, Mayorga MA, Quiverio NM, Villada JD (2013). Planteamiento de un sistema de remoción de ^{131}I de vertimientos líquidos en una unidad sanitaria de Medicina Nuclear empleando ^{127}I como patrón de referencia. IX Latin American IRPA Regional Congress on Radiation Protection and Safety, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

CSN, SEPR, SEFM y SEMNIM (2011). Proyecto DOMNES (Prospección nacional de procedimientos de diagnóstico en Medicina Nuclear utilizado en los centros sanitarios españoles. Estimación de dosis recibida por los pacientes y la población)

CSN (2013). Curso de Supervisores de Instalaciones Radiactivas (IR) Módulo básico. Tema 10 .

Curie P (1906). Conference Nobel. Les Prix Nobel en 1903. Imprimiere Royal, P. A. Norstedt y Döner, Estocolmo 1912 pp.1-7.

Currie LA (1997). Detection: International update, and some emerging dilemmas involving calibration, the blank, and multiple detection decisions. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, Volume 37, Issue 1, Pages 151-181.

Dai G, Levy O, Carrasco N (1996) Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 379:485-60.

Degon M, Chipkin SR, Hollot CV, Zoeller RT, Chait Y (2008). A computational model of the human thyroid. *Mathematical Biosciences* 212(1):22-53.

De Keizer B, Brans B, Hoekstra A, Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, van Rijk PP, Dierckx RA, de Klerk JM (2003). Tumour dosimetry and response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer using recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 30(3):367–373.

Dewji S, Bellamy M, Hertel N, Leggett R, Sherbini S, Saba M, Eckerman K (2015). Estimated dose rates to members of the public from external exposure to patients with ^{131}I thyroid treatment. *Medical Physics* 42(4):1851-7.

Driver I, Packer S (2001). Radioactive waste discharge quantities for patients undergoing radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *Nuclear Medicine Communications*; 22:1129–1132.

Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman LE (1999). Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is

associated with a decrease in thyroid sodium/iodine symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 140: 3404-10.

Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ (1998). *Principios de Medicina Interna*. Eds. Harrison 14^a ed. Madrid: McGrawHill.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2012). *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. GLOBOCAN 2012 v1.0*.

Fuster D, Halperin I, Vidal-Sicart S, Lomeña F (2001). Nuevos aspectos del tratamiento con yodo-131 en el cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinología y Nutrición* vol 48,1.

Franklyn JA, Boelaert K (2012). Thyrotoxicosis. *Lancet*. 379(9821):1155-66.

Fritz JS (1999). *Analytical solid-phase extraction*. John Wiley and Sons.

Gaeta FS, Peluso F, Mita DG, Albanese C, Castagnolo D (1993). Phonon-particle interactions and transport processes in liquids. *Physical Review E Statistical Physics Plasmas Fluids Related Interdisciplinary Topics* 47(2):1066-1077.

Gordo Puertas E (2013). *Estudio de material particulado atmosférico en Málaga: Aerosoles radiactivos, PM₁₀ y metales*. Tesis Doctoral. Universidad de Málaga.

Grágeda Z, Grágeda Z (2006). *Desarrollos actuales en tratamientos de riles por métodos electroquímicos*. 3-49.

Haase A, Bähre M, Lauer I, Meller B, Richter E (2000). Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 108(2):133-7.

Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA (2007). 131-I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92: 28-38.

Hamilton JG, Lawrence JH (1942). Recent clinical development in the therapeutic application of radio-phosphorus and radioiodine. *Journal of Clinical Investigation* 21:6244-6245.

Haugen BR (2012). Radioiodine remnant ablation: current indications and dosing regimens. *Endocrine Practice* 18(4):604-10.

Helferich F (1962). *Ion Exchange*, Mc Graw Hill Book Co. pp250-287.

HERCA11 (2011). Report on activities and results with regard to patients release criteria. Heads of European Radiological Protection Competent Authorities Working Group-3.

Hertz S, Roberts A, Salter WT (1942). Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology:IV. The metabolism of iodine in graves' disease. *Journal of Clinical Investigation* 21(1):25-9.

Hertz S y Roberts A (1946). El Yodo Radioactivo en el estudio de la fisiología tiroidea, El uso del Yodo Radioactivo en la Terapia del hipertiroidismo. *Journal of the American Medical Association* 131: 81-85.

Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC (2014). Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *Journal of Clinical Microbiology* 52(3):871-6.

Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR (1998). A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 83 (12): 2638-48.

IAEA (2002). Radiological Protection for Medical Exposure to Ionization Radiation. Safety Guide RS-1.5. International Atomic Energy Agency, Vienna.

IAEA (2009) Release of Patients After Radionuclide Therapy. Safety Report Series No.63. International Atomic Energy Agency, Vienna.

Ibis E, Wilson C R, Collier B D, Akansel G, Isitman A T and Yoss RG (1992). Iodine-131 contamination from thyroid cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine* 33(12):2110–5.

ICPR, Publication 30, Part 1 (1979). Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Pergamon Press, Oxford y Nueva York.

ICPR, Publication 30, Part 2 (1980). Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Pergamon Press, Oxford y Nueva York.

ICPR, Publication 30, Part 3 (1981). Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, PergamonPress, Oxford y Nueva York.

ICPR, Publication 30, Part 4 (1988). Limits for Intakes of Radionuclides by Workers: An Addendum, Pergamon Press, Oxford y Nueva York.

ICRP, Publication 60 (1990). Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Elsevier Science, Oxford y Nueva York.

ICRP, Publication 66 (1994). Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. Elsevier Science, Oxford y Nueva York.

ICRP Publication 78 (1997). Individual Monitoring for Internal Exposure of Workers. Pergamon Press, Oxford.

ICRP, Publication 103 (2007). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann. ICRP 37(2-4).

International Atomic Energy Agency (2009). Release of patients after radionuclide therapy. Safety Reports Series No. 63. Vienna, Austria.

International Organization for Standardization (2009). Determination of the characteristic limits (decision threshold, detection limit and limits of the confidence interval) for measurements of ionizing radiation - Fundamentals and application ISO 11929:2009.

Jiménez Barredo F (2010). Determinación y seguimiento de ^{131}I , ^{210}Po y otros radionucleidos en diferentes entornos laborales. Tesis doctoral Universidad de Valladolid.

Kogai T, Brent GA (2012). The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. Pharmacology Therapy 135(3):355-70. Review.

Kondo T, Ezzat S, Asa SL (2006). Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nature Review Cancer; 6: 292-306.

Krawczyk E, Piñero-García F, Ferro-García MA (2013). Discharges of nuclear medicine radioisotopes in Spanish hospitals. *Journal of Environmental Radioactivity* 116:93-8.

Lind P, Kohlfürst S (2006). Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Seminars in Nuclear Medicine* 36(3):194-205. Review.

Liu B, Peng W, Huang R, Tian R, Zeng Y, Kuang A (2014). Thyroid cancer: radiation safety precautions in ¹³¹I therapy based on actual biokinetic measurements. *Radiology*. 273(1):211-9.

Lossos IS, Fabregas JC, Koru-Sengul T, Miao F, Goodman D, Serafini AN, Hosein PJ, Stefanovic A, Rosenblatt JD, Hoffman JE (2015). Phase II study of (90)Y Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in patients with previously untreated marginal zone lymphoma. *Leukemia Lymphoma* 56(6):1750-5.

Lucy CA, Hatsis P (2004). Chapter 4: Ion chromatography en Chromatography, 6th Edition, *Journal of Chromatography Library*, Vol 69A.

Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E (2008). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 35: 1941-59.

Manahan S (2007). Introducción a la química ambiental. 231-234.

Marx K, Moka D, Schomäcker K, Fischer T, Gabruk-Szostak B, Kobe C, Dietlein M, Schicha H (2006). Cell death induced by ¹³¹I in a differentiated thyroid carcinoma cell line in vitro: necrosis or apoptosis?. *Nuclear Medicine Communications* 27: 353-8.

Means JH (1948). The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of thyroid diseases. Bulletin of the New York Academy of Medicine 24: 273-277.

Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB, Royal HD, Balon HR (2002). Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ^{131}I iodine. The Journal of Nuclear Medicine 43: 856-861.

Mulder M (1991). Basic Principles of Membrane Technology. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht

Nevárez R, Elizabeth M (2009). Optimización del proceso de regeneración de resinas de intercambio iónico para ser utilizadas en el desmineralizador de agua de refinería estatal esmeraldas. Escuela superior politécnica de Chimborazo. Ecuador. 26, 27, 30, 44-68

Newsome L (2010). Selecting suitable materials to avoid radioiodine contamination. Journal of Radiological Protection 30(4):813-5.

Pacilio M, Bianciardi L, Panichelli V, Argirò G, Cipriani C (2005). Management of ^{131}I therapy for thyroid cancer: cumulative dose from in-patients, discharge planning and personnel requirements. Nuclear Medicine Communication 26(7): 623–631.

Park HM (2002). ^{123}I : almost a designer radioiodine for thyroid scanning. Journal of Nuclear Medicine 43(1):77-8.

Pauwels EK, Smit JW, Slats A, Bourguignon M, Overbeek F (2000). Health effects of therapeutic use of ^{131}I in hyperthyroidism. Quarterly Journal of Nuclear Medicine 44(4):333-9. Review.

Perez Q., Sierra A., Fajardo G. (2006). Ciencias Experimentales y Tecnología. Preparación de materiales adsorbentes de Hg(II) con fines analíticos y aplicaciones medioambientales. Ed. Dickinson S.L. ISBN: 84-9772-942-0.

Pochin EE (1967). Prospects from the treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Clinical Radiology* 18: 113-135.

Porterfield SP (2001). *Endocrine Physiology, Thyroid gland*; p. The Mosby physiology monograph series ISBN: 032303666X; 9780323036665

Ravichandran R, Binukumar JP, Sreeram R, Arunkumar LS (2011). An overview of radioactive waste disposal procedures of a nuclear medicine department. *Journal of Medical Physics* 36(2):95-9.

Razpotnik P, Tursic J, Veber M, Novic M (2003). Efficiency and characteristics of solid-phase (ion-exchange) extraction for removal of Cl-matrix. *Journal of Chromatography A* 28;991(1):23-9.

Real Decreto 1132/90 de 14 de septiembre, por el que se establecen medidas fundamentales de protección radiológica de las personas sometidas a exámenes y tratamientos médicos (BOE 18/09/1990).

Real Decreto 1841/1997 de 5 de diciembre, por el que se establecen los Criterios de Calidad en Medicina Nuclear (BOE 19/12/1997).

Real Decreto 1566/1998 de 17 de julio, por el que se establecen los Criterios de Calidad en Radioterapia (BOE 28/08/1998).

Real Decreto 1976/1999 de 23 de diciembre, por el que se establecen los Criterios de Calidad en Radiodiagnóstico (BOE 29/12/1999).

Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes. Publicado en el BOE (26/07/2001).

Real Decreto 815/2001 de 13 de julio sobre justificación del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas (BOE 14/07/2001).

Reiners Ch, Dietlein M, Luster M (2008). Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*; 22:989-1007.

Rose C, Parker A, Jefferson B, Cartmell E (2015). The Characterization of Feces and Urine: A Review of the Literature to Inform Advanced Treatment Technology. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 45(17):1827-1879.

Risse JH, Grünwald F, Kersjes W, Strunk H, Caselmann WH, Palmedo H, Bender H, Biersack HJ (2000). Intraarterial HCC therapy with I-131-Lipiodol. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 15(1):65-70.

Ruiz Cruces R, Cañete S, Pérez M, Pola A, Moreno S, Fernández M I (2014). Informe Final Proyecto DOPOES (Realización de una prospección sobre los procedimientos de radiodiagnóstico médico utilizados en los centros sanitarios españoles, su frecuencia y las dosis recibidas por los pacientes y la población). Consejo de Seguridad Nuclear-Universidad de Málaga.

Salvatori M, Rufini V, Garganese MC, Di Giuda D (2000). Radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma. *Rays*. 25(2):221-38. Review.

Sánchez Ron J M (1998). Marie Curie y la Radiactividad. Editor: Consejo de Seguridad Nuclear. ISBN: 84-872775-90-7

Santos RB, Romaldini JH, Ward LS (2012). A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of 2 regimens of fixediodine (^{131}I) doses for Graves' disease treatment. *Clinical Nuclear Medicine* 37(3):241-4.

Savoie JC, Massin JP, Savoie F (1973). Studies on mono- and diiodohistidine. II. Congenital goitrous hypothyroidism with thyroglobulin defect and iodohistidine-rich iodoalbumin production. *Journal of Clinical Investigation* 52(1):116-25.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schvartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert ME, Leboulleux S, Ricard M, Benhamou E (2012). Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *New England Journal of Medicine* 366(18):1663-73.

Shin K, Choi E, Hwang T (2010). Preparation and characterization of ion-exchange membrane using Sty/HEA/LMA terpolymer via post-sulfonation, *Desalination*: 263, 151–158.

Siddiqui AR, Edmondson J, Wellman HN, Hamaker RC, Lingeman RE, Park HM, Johnston CC (1981). Feasibility of low doses of I-131 for thyroid ablation in post surgical patients with thyroid carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine* 6(4):158-61.

Siegel JA, Marcus CS, Stabin MG (2007). Licensee over-reliance on conservatisms in NRC guidance regarding the release of patients treated with 131I. *Health Physics* 93(6):667–677.

Stahl, E. (1969). Thin Layer Chromatography, 2nd ed, Springer-Verlag, New York

Suárez Mahou E, Fernandez Amigot J A, Baeza Espasa A, Moro Benito M C, García Pomar D, Moreno del Poza J, Lanaja del Busto JM (2000). CSN Proyecto MARMA (Mapa de radiación gamma natural).

Swietaszczyk C, Pilecki SE (2012). Two hundred years after discovery of iodine less known functions of the element in human organism. *Przegląd lekarski* 69(12):1280-2.

Thompson MA (2001). Radiation safety precautions in the management of the hospitalized ^{131}I therapy patient. *Journal of Nuclear Medicine Technology* 29(2):61-6.

Turcios SE, Yanes M, Cruz J, Rodríguez JC(2010). Actualización de la conducta diagnóstica en el nódulo de tiroides. *Revista Cubana de Endocrinología* 21(3).

UNSCEAR (2000). Sources and effects of ionizing radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annexes.

UNSCEAR (2008). Sources and effects of ionizing radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annexes.

Uthappa MC, Ravikumar R, Gupta A (2011). Selective internal radiation therapy: ^{90}Y (yttrium) labeled microspheres for liver malignancies (primary and metastatic). *Indian Journal of Cancer* 48(1):18-23. Review.

Varma UM (1970). Treatment of thyroid cancer: death rates after surgery and after surgery followed by sodium iodide ^{131}I . *Journal of the American Medical Association* 214: 1437-1442.

Velasco M, Martínez A (2004). Diagnóstico y terapéutica con ^{131}I en afecciones tiroideas. *Revista Cubana de Endocrinología* 15(1).

Venencia CD, Germanier AG, Bustos SR, Giovannini AA, Wyse EP (2002). Hospital discharge of patients with thyroid carcinoma treated with ^{131}I . *Journal of Nuclear Medicine* 43(1):61-5.

Verwijnen S, Capello A, Bernard B, van den Aardweg G, Konijnenberg M, Breeman W, Krenning E, de Jong M (2004). Low-dose-rate irradiation by ^{131}I versus high-dose-rate external-beam irradiation in the rat pancreatic tumor cell line CA20948. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 19(3):285-92.

Vilasdechanon N, Ua-Apisitwong S, Chatnampet K, Ekmahachai M, Vilasdechanon J (2014). Design of patient rooms and automatic radioiodine-131 waste water management system for a thyroid cancer treatment ward: 'Suandok Model'. *Journal of Radiology Protection* 34(3):699-708.

Vöö S, Bucerius J, Mottaghy FM (2011). I-131-MIBG therapies. *Methods* 55(3): 238-45. Review.

Weber WJ (2003). Control de la calidad del Agua/ Water Quality control: Procesos fisicoquímicos. Editorial Reverté. España. Pág. 274-295

Wells DA (2003). Chapter 11, Solid-phase extraction: high throughput techniques, *Progress in Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol 15, 361-432.

Wells MJM (2000). Appendix 2: Essential guides to method development in solid-phase extraction. *Encyclopedia of separation science*, vol 10, Academic Press, Londres, p. 4636-4643.

Willegaignon J, Stabin MG, Guimaraes IC, Malvestiti LF, Sapienza MT, Maroni M, Sordi GM (2006). Evaluation of the potential absorbed doses from patients based on whole-body ^{131}I clearance in thyroid cancer therapy. *Health Physics* 91(2):123-7.

Woodrum DT, Gauger PG (2005). Role of ^{131}I in the treatment of well differentiated thyroid cancer. *Journal of Surgical Oncology* 89(3):114-21. Review.

Zanzonico PB (1997). Radiation dose to patients and relatives incident to ^{131}I therapy. *Thyroid* 7(2):199-204